

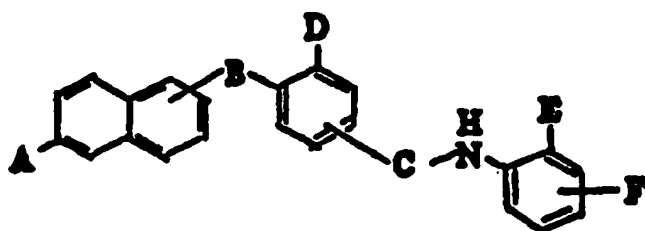


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b>  <b>C07C 233/55, 233/87, 235/38, 235/56, 317/44, 323/62, C07D 257/04, A61K 31/165, 31/19, 31/245</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <span style="float: right;"><b>WO95/32943</b></span>  <b>(43) 国際公開日</b> <span style="float: right;"><b>1995年12月7日(07.12.95)</b></span>
<b>(21) 国際出願番号</b> <span style="float: right;">PCT/JP95/01035</span> <b>(22) 国際出願日</b> <span style="float: right;">1995年5月30日(30.05.95)</span>  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平6/118267 <span style="float: right;">1994年5月31日(31.05.94)</span> <span style="float: right;">JP</span> 特願平6/320261 <span style="float: right;">1994年12月22日(22.12.94)</span> <span style="float: right;">JP</span>  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 帝人株式会社(TEDIN LIMITED)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 竹之内一弥(TAKENOUCHI, Kazuya)[JP/JP] 高橋克史(TAKAHASHI, Katsushi)[JP/JP] 長谷川雅一(HASEGAWA, Masaichi)[JP/JP] 竹内隆博(TAKEUCHI, Takahiro)[JP/JP] 〒191 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP) 小森谷恵司(KOMORIYA, Keiji)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社内 Tokyo, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 前田純博(MAEDA, Sumihiro) 〒100 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産部内 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 <span style="float: right;">国際調査報告書</span>

(54) Title : NAPHTHALENE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ナフタレン誘導体

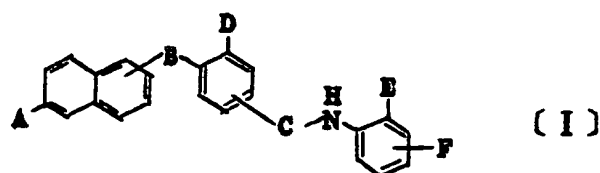


(I)

## (57) Abstract

A naphthalene derivative represented by general formula (I), a medically acceptable salt thereof, or a medically acceptable solvate of the derivative or the salt. In said formula (I) A represents hydrogen, hydroxy, alkoxy, etc.; B represents O, S, CO, etc.; C represents CO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO, etc.; D represents hydrogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, etc.; E represents hydrogen, OH, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, etc.; and F represents hydrogen, lower alkyl, etc. The compounds have the effect of, e.g., inhibiting IgE antibody production and are useful as, e.g., a preventive and/or a remedy for allergic diseases.

式 (I)、



(上配式において、

Aは、水素原子、水酸基、アルコキシ基等であり、

BはO、S、OO等であり、

CはCO、OH、CH<sub>2</sub>、OO等であり、Dは水素原子、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>等であり、Eは水素原子、OH、SO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>等であり、

Fは水素原子、低級アルキル基等である。)で示されるナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物であって、例えばIgE抗体の産生を抑制する等の作用を有し、アレルギー疾患の予防剤および/または治療剤等として有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RD	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
		LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## 発明の名称

## ナフタレン誘導体

## 技術分野

本発明は新規なナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、若しくはそれらの医薬上許容される溶媒和物、それらを含む医薬組成物、およびそれらの医薬的使用に関する。更に詳しくは、ナフタレン骨格と2つのベンゼン骨格を同時に有する新規なナフタレン誘導体またはその医薬上許容される塩、若しくはそれらの医薬上許容される溶媒和物、それらを含む医薬組成物、およびそれらの医薬的使用に関する。また更に詳しくは、IgE抗体産生抑制作用を特徴とするアレルギー疾患の予防剤および／または治療剤として有用な、またはTF (tissue factor, 組織因子) の産生や機能が亢進することに起因する疾患の予防剤および／または治療剤として有用な新規なナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物に関する。

## 背景技術

喘息やアトピー性皮膚炎に代表されるアレルギー疾患ではマスト細胞からの種々のケミカルメディエーターの放出がアレルギー反応で大きな役割を果たすことが知られている。そしてその反応は免疫グロブリンE (IgE) 抗体のFc部分

が細胞膜上の受容体に結合することによって引き起こされることが知られている。事実アレルギー疾患の患者の血清中または組織中の I g E 抗体の濃度は健常人のその濃度に比較して高値を示すことが知られている。さらにアレルギー疾患の患者では I g E 抗体の産生に重要な役割を果たすことが知られているインターロイキン 4 ( I L - 4 ) の持続的な産生も認められている。従って、I g E 抗体の産生を抑えることができればアレルギー疾患の予防および／または治療に効果を発揮するものと考えられる。しかしながら、現在、アレルギー疾患の治療薬としてはケミカルメディエーターの一種であるヒスタミン拮抗薬やケミカルメディエーターの細胞からの遊離抑制剤が主流として用いられており、I g E 抗体の産生抑制によってアレルギー疾患の是正を図った薬剤は治療に供されていない。すなわち新規な I g E 抗体産生抑制剤を得ることができれば、ケミカルメディエーターの遊離より前の反応段階を遮断するという、より原因療法的なアレルギー疾患の予防剤および／または治療剤として有用である。

一方、T F ( tissue factor, 組織因子 ) は、組織や細胞の膜分画に局在するリン脂質・糖たんぱく質複合体で、ほとんどの生体組織に認められ、特に脳、肺、胎盤、腎臓等に多く含まれる。また、血管内皮細胞、単球および／またはマクロファージでは、外部からの刺激を受けると新たに T F の産生誘導が起き、これらの細胞表層に T F を発現する。

この T F は外因系凝固反応の実質的な開始因子であり、止

血・凝固に深く関わっている。すなわち、TFは第VII因子と複合体を形成して第VII因子を活性化し、生じたTF-VIIa複合体は第X因子および第IX因子の活性化に寄与する。さらにTFは上記のようにマクロファージ系細胞でも発現・生成されることから、免疫応答などの幅広い生体防御反応にも関わっていると考えられている。

組織が外傷、熱傷、各種手術、あるいは悪性腫瘍、劇症肝炎、敗血症などの各種疾患等により障害を受けるとTFが血中に放出され、この結果、外因系凝固反応が亢進し様々な疾患が発症する。このような疾患として、例えば、DIC (disseminated intravascular coagulation、広汎性血管内凝固) 等が知られている。また、感染、遅延型免疫反応、種々の臓器移植拒絶反応、糸球体腎炎、ウイルス性肝炎等では血管内皮細胞、単球および／またはマクロファージでのTFの産生が亢進する結果、種々の血栓症などの疾患が併発する。さらに外因系凝固反応の下流に位置するトロンビンは平滑筋細胞増殖因子でもあることから、TFの活性上昇は動脈硬化、再発狭窄症等の内膜肥厚性疾患の原因となることも考えられる。

また、無血管組織においても障害を受けることにより、TFの産生が亢進し、種々の疾患が発症する。このような疾患として、例えば、白内障における人工水晶体埋め込み手術後の混濁が挙げられる(特開平5-271068号公報; 高橋、日本眼科学会誌、97巻、792-799頁、1993年)。

従って、TFの産生あるいは機能を抑制することができれ

ば、上記のようなTFの産生および／または機能が亢進することによって発症する疾患の予防および／または治療に非常に有用である。

本発明の化合物に関する先行技術には以下のようなものがある。

特開平1-287066号公報には、ナフタレン骨格とアントラニル酸骨格を同時に有する、例えばN-(2-ナフトイル)アントラニル酸等の化合物が抗アレルギー活性、または5-リポキシゲナーゼ阻害活性を有することが示されている。しかしながらここに記載されている化合物はヒドロキシ基またはアルコキシ基で置換された二環性芳香環誘導体とアントラニル酸骨格とがアミド結合を介して直接結合しているという構造的特徴を有するものである。さらに同公報にはこの化合物がIgE抗体産生抑制作用を有するか否かについては何の記載も示唆もなされていない。

同様に、特開昭63-270634号公報にはナフタレン骨格とアントラニル酸骨格を同時に有する化合物がリポキシゲナーゼ阻害活性、抗SRS-A活性を有することが示されている。しかしながら、ここに記載されている化合物はナフタレン骨格とアントラニル酸骨格とがアルキル鎖を介して結合している化合物である。しかも同公報にはこれらの化合物のIgE抗体産生抑制作用については何の言及もなされていない。

また、特開平1-106818号公報および国際出願WO

90/12001号明細書には、ナフタレン骨格を有し、抗アレルギー活性、IgE抗体産生抑制作用を有する化合物が記載されている。しかし前者公報においてはシクロプロパン構造が必須であり、後者明細書においてはナフタレン環上にヒドロキシ基等の置換基が必須であるという特徴を有している。

また、ヨーロッパジャーナルオブメディシナルケミストリー（Eur. J. Med. Chem.）、26巻、159頁～166頁（1991年）にはナフタレン骨格を有する化合物群のリポキシゲナーゼ阻害活性に関する報告があり、この中でナフタレン骨格と2-ヒドロキシアニリンアミド構造を同時に有する化合物が報告されている。しかしながら、この化合物はナフタレン骨格と2-ヒドロキシアニリンアミド構造とがアルキル鎖を介して結合している化合物である。しかも同文献にはこの化合物のIgE抗体産生抑制作用については何の言及もなされていない。

また、ナフタレン骨格にスルホン基を介してベンゼン骨格が連結しさらにこのベンゼン骨格にアミド結合を介してもう一つのベンゼン骨格が連結した構造を有する化合物が欧州特許第102325号明細書（EP-102325-A）に記載されている。しかしながら、本発明はナフタレン骨格とベンゼン骨格がスルホン基を介して連結された化合物を開示しておらず、さらに同明細書に記載された化合物はベンゼン骨格にアミド結合を介して結合したもう一つのベンゼン骨格に

スルホン酸基が置換しており、本発明で開示した化合物と明らかに相違している。さらに同明細書にはこの化合物の I g E 抗体産生抑制作用については何の言及もなされていない。

また、ナフタレン骨格にカルボニル基を介してベンゼン骨格が連結しさらにこのベンゼン骨格にアミド結合を介してもう一つのベンゼン骨格が連結した構造を有する化合物がヘルベチカ キミカ アクタ (H e l v . C h e m . A c t a . ) 、 39 巻、1892 頁～1899 頁 (1956 年) に記載されている。しかしながら同文献の化合物は、ナフタレン骨格にカルボニル基を介して連結したベンゼン骨格にニトロ基がカルボニル基に対してメタ位で置換しており、さらにこのベンゼン骨格にアミド結合を介して連結したもう一つのベンゼン骨格にはジメチルアミノ基が置換している。すなわち、同文献の化合物は本発明で開示した化合物と明らかに相違している。さらに同文献にはこの化合物の I g E 抗体産生抑制作用については何の言及もなされていない。

さらにこれらの明細書、文献にはそれらに記載された化合物の T F 阻害作用については何の言及もなされていない。

また、特開平 3 - 215421 号公報および特開平 5 - 271068 号公報には T F 阻害作用を有する化合物について開示されている。しかしながら、これらの化合物はナフタレン骨格、シクロプロパン骨格、およびアントラニル酸骨格を同時に有するものであり、本発明で開示した化合物とは明らかにその骨格が異なっている。

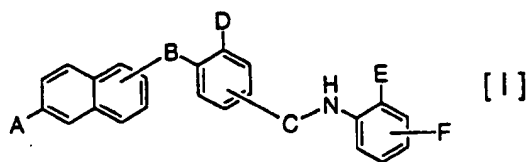


また、TFを阻害する化合物については、ビタミンA（堀江ら、特開平4-290818号公報）；リン脂質誘導体（米国特許第3264378号明細書）；4-ブロモフェナシルブロミド、キナクリン等のPLA<sub>2</sub>阻害剤（バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ（BBRC）119巻、179頁～184頁、1984年）などについて知られているが、これらの化合物と本発明の化合物との構造上の類似点はまったくない。

このような従来技術に鑑みて、本発明者らは医薬品として有用な新規なナフタレン誘導体を提供すべく研究の結果、本発明に到達した。

#### 発明の開示

すなわち本発明は、式〔I〕、



（上記式において、

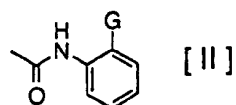
Aは、水素原子、水酸基、そのアルキル部分がC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>のアリールオキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>の鎖状若しくは環状の飽和若しくは不飽和炭化水素基とオキシ基からなるアルコキシ基、またはC<sub>7</sub>～C<sub>11</sub>のアラルキルオキ

シ基であり、

BはO、S、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、 $\text{S}-\text{CH}_2$ 、CO、または $\text{CHOR}^1$ であり、

CはCO、 $\text{CR}^2\text{R}^3\text{CO}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ 、または $\text{H}=\text{CHCO}$ であり、

Dは水素原子、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^4$ 、または式  
[II]、



(式中、Gは水素原子、OH、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、CN、またはテトラゾール-5-イル基である。)で示される基であり、

Eは水素原子、OH、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、CN、またはテトラゾール-5-イル基であり、

Fは、水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ の低級アルキル基、ニトロ基、またはハロゲン原子であり、

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ はそれぞれ独立に水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ の低級アルキル基である。)で示されるナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物、有効成分としてのこれらナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物と製薬学的に許容される担体と

からなる医薬組成物、これらナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有する I g E 抗体産生抑制作用を特徴とするアレルギー疾患の予防剤および／または治療剤、およびこれらナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有する T F の産生または機能が亢進することに起因する疾患の予防剤および／または治療剤である。

#### 発明を実施するための最良の形態

式 [ I ] において、F は水素原子、 $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基、ニトロ基、またはハロゲン原子である。低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、(n-、i-) プロピル基、(n-、i-、t-) ブチル基等が挙げられ、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。これらのなかでも F としては、水素原子、メチル基、エチル基、ニトロ基、フッ素原子、塩素原子が好ましく、なかでも特に水素原子が好ましい。

式 [ I ] において、E は水素原子、OH、 $SO_2NH_2$ 、 $CO_2R^5$ 、CN、またはテトラゾール-5-イル基である。これらのなかでも E としては  $CO_2R^5$  またはテトラゾール-5-イル基が好ましい。ここで  $R^5$  は水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基である。低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、(n-、i-) プロピル基、(n-

i-、t-) ブチル基等が挙げられ、なかでも  $R^5$  としては水素原子、メチル基、またはエチル基が好ましい。

式 [I] において、D は水素原子、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CO_2 R^4$  ( $R^4$  は水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基である。)、または式 [II] で示される基 (ここで G は水素原子、OH、 $SO_2 NH_2$ 、 $CO_2 R^6$  ( $R^6$  は水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基である。)、CN、またはテトラゾール-5-イル基である。) である。これらの中でも D としては水素原子、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、または式 [II] で示される基が好ましい。また、G は水素原子または  $CO_2 R^6$  が好ましい。さらに、 $R^4$  および  $R^6$  はそれぞれ独立に水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基である。低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、(n-、i-) プロピル基、(n-、i-、t-) ブチル基等が挙げられ、なかでも  $R^4$  および  $R^6$  としてはそれぞれ独立に水素原子、メチル基、またはエチル基が好ましい。

式 [I] において、A は水素原子、水酸基、 $C_6 \sim C_{10}$  のアリールオキシ基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{12}$  の鎖状若しくは環状の飽和若しくは不飽和炭化水素基とオキシ基からなるアルコキシ基、または  $C_7 \sim C_{11}$  のアラルキルオキシ基である。

これらの例としては、水素原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、(n-、i-) プロピルオキシ基、(n-、i-、t-) ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオ

キシ基、*n*-オクチルオキシ基、*n*-デシルオキシ基、*n*-ドデシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、クロチルオキシ基、3-ブテンオキシ基、4-ペンテンオキシ基、5-ヘキセンオキシ基、7-オクテンオキシ基、ゲラニルオキシ基、2-フェノキシエトキシ基、3-フェノキシプロピルオキシ基、4-フェノキシブトキシ基、ベンジルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基などを挙げることができる。これらの中でも、水素原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、(*n*-、*i*-)プロピルオキシ基、(*n*-、*i*-、*t*-)ブトキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*n*-オクチルオキシ基、*n*-デシルオキシ基、*n*-ドデシルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、4-ペンテンオキシ基、ゲラニルオキシ基、4-フェノキシブトキシ基、ベンジルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基等の水素原子；水酸基；フェニルオキシ基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>の鎖状若しくは環状飽和炭化水素基、またはC<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>の鎖状不飽和炭化水素基とオキシ基とからなるアルコキシ基；またはベンジルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、若しくはナフチルメチルオキシ基を好ましいものとして挙げることが

できる。なかでも具体的には、水素原子、水酸基、フェニルオキシ基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_8$  の鎖状若しくは環状飽和炭化水素基とオキシ基からなるアルコキシ基、例えばメトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-オクチルオキシ基、4-フェノキシブトキシ基、シクロヘキシルオキシ基、 $C_3 \sim C_{10}$  の鎖状不飽和炭化水素基とオキシ基とからなるアルコキシ基、例えばアリルオキシ基、4-ペンテンオキシ基、ゲラニルオキシ基、ベンジルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、または2-ナフチルメチルオキシ基が好ましいものとしてあげられる。

式 [I] において、BはO、S、 $CH_2$ 、 $O-CH_2$ 、 $S-CH_2$ 、CO、または $CHOR^1$  ( $R^1$  は水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基である。) である。これらのなかでもBとしてはO、S、 $CH_2$ 、 $O-CH_2$ 、 $S-CH_2$ 、または $CHOR^1$  が好ましい。さらにはO、S、 $CH_2$ 、または $CHOR^1$  が好ましく、特にOが好ましい。また、 $R^1$  は水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基を表す。低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、(*n*-、*i*-) プロピル基、(*n*-、*i*-、*t*-) ブチル基等が挙げられ、なかでも  $R^1$  としては水素原子、メチル基、またはエチル基が好ましい。

式 [I] において、CはCO、 $CR^2R^3CO$  ( $R^2$ 、 $R^3$  はそれぞれ独立に水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基である。)、 $CH_2CH_2CO$ 、または $CH=CHCO$

である。これらのなかでもCとしてはCO、 $CR^2R^3CO$ 、または $CH=CHCO$ が好ましい。さらにはCOまたは $CR^2R^3CO$ が特に好ましい。

好適例において、 $R^2$ 、 $R^3$ はそれぞれ独立に水素原子または $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基を表す。低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、(n-、i-)プロピル基、(n-、i-、t-)ブチル基等が挙げられ、なかでも $R^2$ 、 $R^3$ としてはそれぞれ独立に水素原子、メチル基、またはエチル基が好ましい。このような $R^2$ 、 $R^3$ の組み合わせとしては、共に水素原子であるものが特に好ましく、あるいは一方が水素原子で他方が $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基（なかでもメチル、エチル）のものが好ましい。

式[I]において、EおよびDの好ましい組み合わせとしては、Eが $CO_2R^5$ またはテトラゾール-5-イル基である場合にDが水素原子、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、または式[II]で示される基である場合、なかでもEが $CO_2R^5$ でDが水素原子または $NO_2$ である場合が挙げられる。この場合において $R^5$ は水素原子または $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基、特に水素原子、メチル基、またはエチル基が挙げられ、式[II]で示される基においてGは水素原子または $CO_2R^6$ が挙げられ、 $R^6$ は水素原子または $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基、特に水素原子、メチル基、またはエチル基が挙げられる。

式[I]において、BおよびCの好ましい組み合わせとしては、(1) BがO、S、 $CH_2$ 、 $O-CH_2$ 、 $S-CH_2$ 、

または  $\text{CHOR}^1$  である場合に C が  $\text{CO}$ 、 $\text{CR}^2\text{R}^3\text{CO}$ 、または  $\text{CH}=\text{CHCO}$  である場合か、(2) B が O、S、 $\text{CH}_2$ 、または  $\text{CHOR}^1$  である場合に C が  $\text{CO}$  または  $\text{CR}^2\text{R}^3\text{CO}$  である場合か、(3) B が O である場合に C が  $\text{CO}$  または  $\text{CR}^2\text{R}^3\text{CO}$  である場合か、(4) B が O、S、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、または  $\text{S}-\text{CH}_2$  である場合に C が  $\text{CO}$  である場合か、(5) B が O である場合に C が  $\text{CH}=\text{CHCO}$  である場合であって、(1)、(2)、または (3) の場合に  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  はそれぞれ独立に水素原子または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  の低級アルキル基、なかでも水素原子、メチル基、またはエチル基である場合が挙げられる。

式 [I] において、ナフタレン環に対する B の置換はナフタレン環の 1 位あるいは 2 位である。好ましくは 2 位である。

式 [I] において、B、C、および D の置換したベンゼン環に対する B と C の相対置換位置はオルト位、メタ位、あるいはパラ位である。好ましくはパラ位である。

本発明のナフタレン誘導体は必要に応じて医薬上許容される溶媒和物に変換することができる。そのような溶媒としては、水、メタノール、エタノール、(n-、i-) プロピルアルコール、(n-、t-) ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSO 等を挙げることができる。特に、水、メタノール、エタノール、(n-、i-) プロピルアル



コール、アセトニトリルを好ましいものとしてあげることができる。

式 [I] において、Dが $\text{CO}_2\text{R}^4$ を表しかつ $\text{R}^4$ が水素原子を表わす場合；Eが $\text{CO}_2\text{R}^5$ を表しかつ $\text{R}^5$ が水素原子を表す場合；Gが $\text{CO}_2\text{R}^6$ を表しかつ $\text{R}^6$ が水素原子を表す場合；Eがテトラゾール-5-イル基を表す場合；あるいはGがテトラゾール-5-イル基を表す場合、本発明のナフタレン誘導体は必要に応じて医薬上許容される非毒性カチオン塩またはその溶媒和物に変換することができる。かかる塩としては、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 等のアルカリ金属イオン； $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 等のアルカリ土類金属イオン； $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 等の金属イオン；あるいはアンモニア、トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパレンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン (lysine)、コリン、エタノールアミン、N, N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基が挙げられる。なかでも、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、リシン (lysine)、コリン、N, N-ジメチルエタノールアミン、N-メチルグルカミンが好ましい。またこれらの塩の溶媒和物の溶媒としては水、メタノール、エタノール、(n-, i-) プロピルアルコール、(n-, t-) ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSO等を挙げることで

きる。特に、水、メタノール、エタノール、(n-、i-)プロピルアルコール、アセトニトリルを好ましいものとして挙げることができる。

式 [I] において、Dが $\text{NH}_2$ を表す場合、本発明のナフタレン誘導体は必要に応じて医薬上許容される酸付加塩またはその溶媒和物に変換することができる。そのような酸としては塩酸、硫酸、硝酸などの鉱酸、あるいは、酢酸、安息香酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。なかでも、塩酸、硫酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸を好ましいものとして挙げるすることができる。またこれらの塩の溶媒和物の溶媒としては水、メタノール、エタノール、(n-、i-)プロピルアルコール、(n-、t-)ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSO等を挙げるすることができる。特に、水、メタノール、エタノール、(n-、i-)プロピルアルコール、アセトニトリルを好ましいものとして挙げるすることができる。

本発明の式 [I] で示されるナフタレン誘導体の好適な具体例としては、表 1-1 ~ 表 1-18 に示される化合物；これら化合物の水和物、メタノール和物、エタノール和物、(n-、i-)プロピルアルコール和物、アセトニトリル和物；これら化合物のナトリウム塩、カルシウム塩、リシン

(lysine) 塩、コリン塩、N, N-ジメチルエタノールアミン、およびN-メチルグルカミン塩、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩；およびこれら化合物塩の水和物、メタノール和物、エタノール和物、(n-、i-) プロピルアルコール和物、アセトニトリル和物を挙げることできる。なお化合物構造式中に不斉炭素有するときはそのすべての光学異性体を、炭素-炭素二重結合を有するときはその両方の幾何異性体を含む。また、表1-1、1-2、1-15、1-16中の「t e t」はテトラゾール-5-イル基を表す。

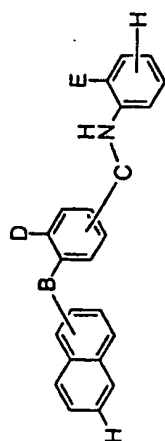


表1-1 (A=H, F=Hの場合)

化合物 No.	B	C	D	E	ナフタレン置換*1)	ベンゼン置換*2)
1101	0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1102	0	CO	H	CO <sub>2</sub> Et	2位	パラ
1103	0	CO	H	CO <sub>2</sub> tBu	2位	パラ
1104	0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
1105	0	CO	H	H	2位	パラ
1106	0	CO	H	OH	2位	パラ
1107	0	CO	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2位	パラ
1108	0	CO	H	CN	2位	パラ
1109	0	CO	H	tet	2位	パラ
1110	0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	1位	パラ
1111	0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	1位	パラ
1112	0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	メタ
1113	0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	メタ
1114	0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1115	0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
1116	0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1117	0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	2位	パラ
1118	0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
1119	0	CO	NH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1120	0	CO	NH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
1121	0	CO	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1122	0	CO	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ

\*1) ナフタレン環に対するBの置換位置。 \*2) B、C、およびDの置換したベンゼン環に対するBとCの相対位置。

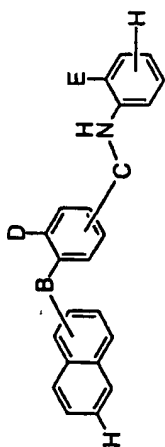


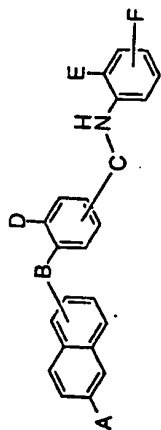
表1-2 (A=H, F=Hの場合)

化合物 No.	B	C	D	E	ナフタレン置換*1)	ベンゼン置換*2)
1123	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1124	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Et	2位	パラ
1125	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> tBu	2位	パラ
1126	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
1127	0	CH <sub>2</sub> CO	H	H	2位	パラ
1128	0	CH <sub>2</sub> CO	H	OH	2位	パラ
1129	0	CH <sub>2</sub> CO	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2位	パラ
1130	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CN	2位	パラ
1131	0	CH <sub>2</sub> CO	H	tet	1位	パラ
1132	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	1位	パラ
1133	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	1位	パラ
1134	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	メタ
1135	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	メタ
1136	0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1137	0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	2位	パラ
1138	0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
1139	0	CH <sub>2</sub> CO	NH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1140	0	CH <sub>2</sub> CO	NH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
1141	0	CH <sub>2</sub> CO	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1142	0	CH <sub>2</sub> CO	CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
1143	0	CH <sub>2</sub> CO	[11], G=CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1144	0	CH <sub>2</sub> CO	[11], G=CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
1145	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1146	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
1147	0	CH=CHCO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
1148	0	CH=CHCO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ

\*1) ナフタレン環に対する B の置換位置。

\*2) B、C、および D の置換したベンゼン環に対する B と C の相対位置。

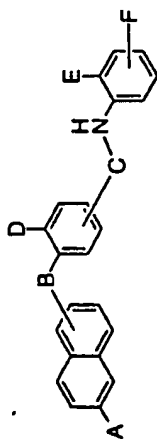
表 1-3



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフタレン置換 <sup>*)</sup>	ベンゼン置換 <sup>*)</sup>
1201	HO	0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1202	HO	0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ
1203	MeO	0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1204	MeO	0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ
1205		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1206		0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ
1207	HO	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1208	HO	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ
1209		0	CH <sub>2</sub> CO	II	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1210		0	CH <sub>2</sub> CO	II	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ
1211		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1212		0	CH <sub>2</sub> CO	II	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ
1213		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1214		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2位	パラ

<sup>\*)</sup> ナフタレン環に対するBの置換位置。 <sup>\*)</sup> B、C、及びDの置換したベンゼン環に対するBとCの相対位置。

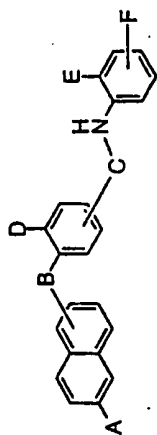
表 1-4



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフタレン置換 <sup>*1)</sup>	ベンゼン置換 <sup>*2)</sup>
1215		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1216		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1217		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1218		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1219		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1220		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1221		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1222		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1223		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1224		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ

<sup>\*1)</sup> ナフタレン環に対する B の置換位置。 <sup>\*2)</sup> B、C、及び D の置換したベンゼン環に対する B と C の相対位置。

表1-5

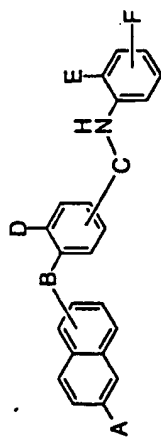


化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフタレン置換 <sup>*1)</sup>	ベンゼン置換 <sup>*2)</sup>
1225		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2位	パラ
1226		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2位	パラ
1227		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2位	パラ
1228		0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2位	パラ
1149	H	0	CH (Me) CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2位	パラ
1150	H	0	CH (Me) CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2位	パラ
1151	H	0	CH (Me) <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2位	パラ
1152	H	0	CH (Me) <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2位	パラ
1153	H	0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2位	パラ
1154	H	0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	3-Me	2位	パラ
1155	H	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	3-Me	2位	パラ
1156	H	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	4-NO <sub>2</sub>	2位	パラ
1157	H	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	4-NO <sub>2</sub>	2位	パラ
1158	H	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	4-F	2位	パラ
1159	H	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	4-F	2位	パラ
1160	H	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	5-F	2位	パラ
1161	H	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	5-F	2位	パラ
1162	H	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	5-Cl	2位	パラ
1163	H	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	5-Cl	2位	パラ
1164	H	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	6-Me	2位	パラ

\*1) ナフタレン環に対するBの置換位置。 \*2) B、C、及びDの置換したベンゼン環に対するBとCの相対位置。



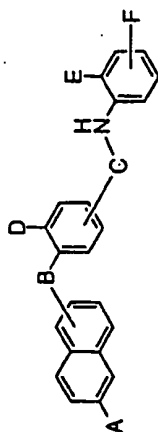
表 1 - 6



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフレン置換 <sup>*1)</sup>	ベンゼン置換 <sup>*2)</sup>
1229	MeO	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	II	2 位	パラ
1230	MeO	0	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> II	II	2 位	パラ
1231		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	II	2 位	パラ
1232		0	CO	II	CO <sub>2</sub> II	II	2 位	パラ
1233		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	II	2 位	パラ
1234		0	CO	H	CO <sub>2</sub> II	II	2 位	パラ
1235		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	II	2 位	パラ
1236		0	CO	II	CO <sub>2</sub> H	II	2 位	パラ

<sup>\*1)</sup> ナフタレン環に対するBの置換位置。 <sup>\*2)</sup> B、C、及びDの置換したベンゼン環に対するDとCの相対位置。

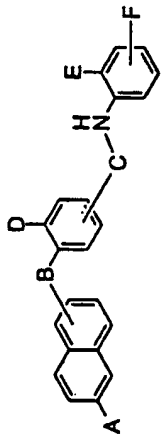
表 1-7



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフタレン置換 <sup>*1)</sup>	ベンゼン置換 <sup>*2)</sup>
1237		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2位	パラ
1238		0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2位	パラ
1239		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2位	パラ
1240		0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2位	パラ
1241		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2位	パラ
1242		0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2位	パラ
1243		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2位	パラ
1244		0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2位	パラ
1245		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2位	パラ
1246		0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2位	パラ

\*1) ナフタレン環に対するBの置換位置。 \*2) B、C、及びDの置換したベンゼン環に対するBとCの相対位置。

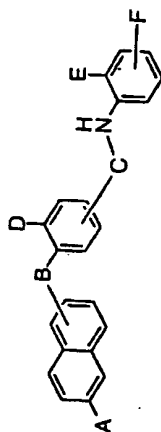
表 1-8



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフレン置換*1)	ベンゼン置換*2)
1247		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1248		0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1249		0	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1250		0	CO	H	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ

\*1) ナフタレン環に対するBの置換位置。 \*2) B、C、及びDの置換したベンゼン環に対するDとCの相対位置。

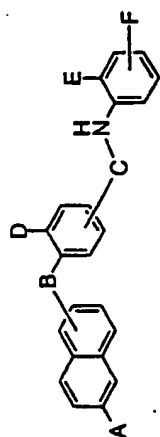
表 1-9



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフレン置換 <sup>*)</sup>	ベンゼン置換 <sup>*)</sup>
1251	HO	0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1252	HO	0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> II	II	2位	パラ
1253	MeO	0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1254	MeO	0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> II	II	2位	パラ
1255		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1256		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> II	II	2位	パラ
1257	HO	0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1258	HO	0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> II	II	2位	パラ
1259		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1260		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> II	II	2位	パラ
1261		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1262		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> II	II	2位	パラ
1263		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1264		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> II	II	2位	パラ

<sup>\*)</sup> ナフタレン環に対するBの置換位置。 <sup>\*)</sup> B、C、及びDの置換したベンゼン環に対するEとFの相対位置。

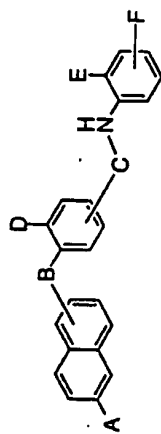
表 1-10



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフレン置換 <sup>*1)</sup>	ベンゼン置換 <sup>*2)</sup>
1265		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1266		0	CH <sub>3</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1267		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1268		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1269		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1270		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1271		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1272		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1273		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1274		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ

\*1) ナフタレン環に対する B の置換位置。 \*2) B、C、及び D の置換したベンゼン環に対する B と C の相対位置。

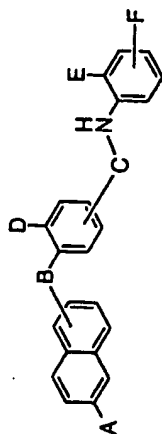
表1-11



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフレン置換 <sup>*1)</sup>	ベンゼン置換 <sup>*2)</sup>
1275		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1276		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> II	II	2位	パラ
1277		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1278		0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> II	II	2位	パラ

<sup>\*1)</sup> ナフタレン環に対するBの置換位置。  
<sup>\*2)</sup> B、C、及びDの置換したベンゼン環に対するEとFの相対位置。

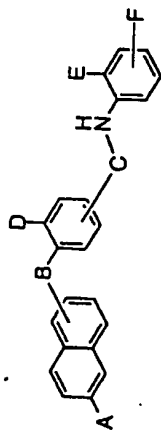
表 1-12



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフレン置換*1)	ベンゼン置換*2)
1279	MeO	0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1280	MeO	0	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1281		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1282		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1283		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1284		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1285		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1286		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ

\*1) ナフタレン環に対する B の置換位置。 \*2) B、C、及び D の置換したベンゼン環に対する E と C の相対位置。

表1-13

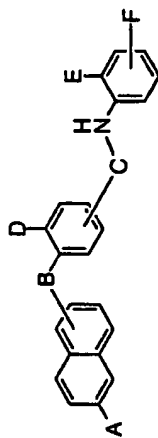


化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフタレン置換 <sup>*1)</sup>	ベンゼン置換 <sup>*2)</sup>
1287		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1288		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ
1289		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1290		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ
1291		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1292		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ
1293		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1294		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ
1295		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	II	2位	パラ
1296		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	II	2位	パラ

<sup>\*1)</sup> ナフタレン環に対するBの置換位置。  
<sup>\*2)</sup> B、C、及びDの置換したベンゼン環に対するBとCの相対位置。



表1-14



化合物 No.	A	B	C	D	E	F	ナフタリン 置換 <sup>•1)</sup>	ベンゼン置換 <sup>•2)</sup>
1297		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1298		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ
1299		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	H	2 位	パラ
1300		0	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	2 位	パラ

•1) ナフタレン環に対するBの置換位置。 •2) B、C、及びDの置換したベンゼン環に対するBとCの相対位置。

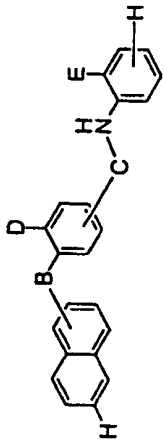


表1-15 (A=H, F=Hの場合)

化合物 No.	B	C	D	E	ナフレン置換*1)	ベンゼン置換*2)
3101	S	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
3102	S	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
3103	S	CO	H	CN	2位	パラ
3104	S	CO	H	tel	2位	パラ
3105	S	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
3106	S	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
3107	S	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
3108	S	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
3109	S	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
3110	S	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
3111	S	CH <sub>2</sub> CO	H	CN	2位	パラ
3112	S	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	tel	2位	パラ
3113	S	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
3114	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
3115	S	CH=CHCO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
3116	S	CH=CHCO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ

\*1) ナフタレン環に対する B の置換位置。 \*2) B、C、および D の置換したベンゼン環に対する B と C の相対位置。

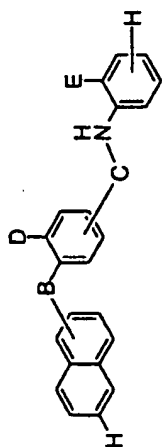


表1-16 (A=H, F=Hの場合)

化合物 No.	B	C	D	E	ナフレン置換*1)	ベンゼン置換*2)
4101	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
4102	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> Et	2位	パラ
4103	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
4104	CH <sub>2</sub>	CO	H	H	2位	パラ
4105	CH <sub>2</sub>	CO	H	OH	2位	パラ
4106	CH <sub>2</sub>	CO	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2位	パラ
4107	CH <sub>2</sub>	CO	H	tet	2位	パラ
4108	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	1位	パラ
4109	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> H	1位	パラ
4110	CH <sub>2</sub>	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
4111	CH <sub>2</sub>	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
4112	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
4113	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> Et	2位	パラ
4114	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
4115	CH <sub>2</sub>	CO	H	H	2位	パラ
4116	CH <sub>2</sub>	CO	H	OH	2位	パラ
4117	CH <sub>2</sub>	CO	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2位	パラ
4118	CH <sub>2</sub>	CO	H	tet	2位	パラ
4119	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	1位	パラ
4120	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> H	1位	パラ
4121	CH <sub>2</sub>	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
4122	CH <sub>2</sub>	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
4123	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
4124	CH <sub>2</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
4125	CH <sub>2</sub>	CH=CHCO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
4126	CH <sub>2</sub>	CH=CHCO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ

\*1) ナフタレン環に対する B の置換位置。 \*2) B、C、および D の置換したベンゼン環に対する B と C の相対位置。

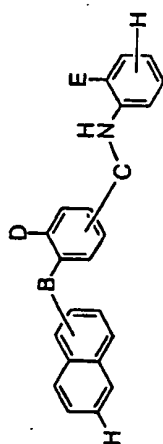


表1-17 (A=H, F=Hの場合)

化合物 No.	B	C	D	E	ナフタレン置換*1)	ベンゼン置換*2)
5101	OCH <sub>3</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
5102	OCH <sub>3</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
5103	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
5104	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
6101	SCH <sub>3</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
6102	SCH <sub>3</sub>	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
6103	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
6104	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
7101	CO	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
7102	CO	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
7103	CO	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
7104	CO	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
7105	CO	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	1位	パラ
7106	CO	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	1位	パラ
8101	CH(OMe)	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
8102	CH(OMe)	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
8103	CH(OMe)	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
8104	CH(OMe)	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
8105	CH(OMe)	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
8106	CH(OMe)	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
8107	CH(OMe)	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
8108	CH(OMe)	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ

\*1) ナフタレン環に対する B の置換位置。 \*2) B、C、および D の置換したベンゼン環に対する B と C の相対位置。

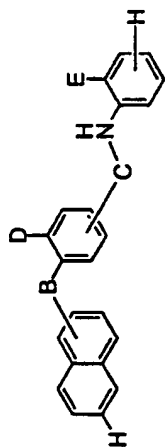
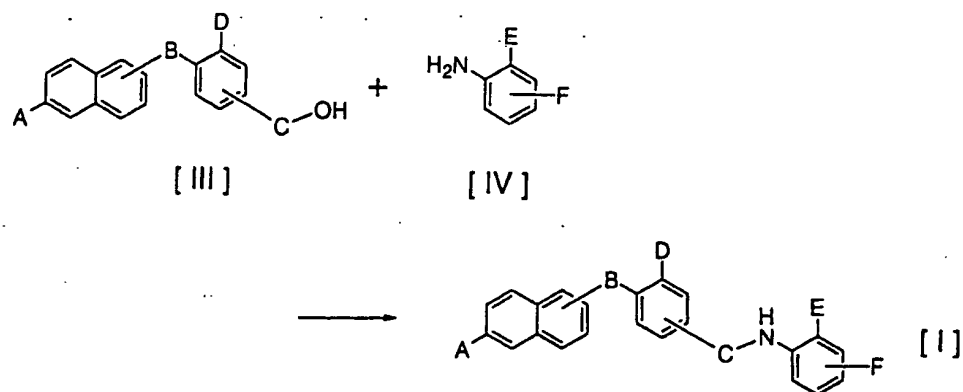


表1-18 (A=H, F=Hの場合)

化合物 No.	B	C	D	E	ナフタレン置換*1)	ベンゼン置換*2)
8109	CH(OEt)	CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
8110	CH(OEt)	CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
8111	CH(OEt)	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
8112	CH(OEt)	CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
8113	CH(OEt)	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
8114	CH(OEt)	CH <sub>2</sub> CO	H	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ
8115	CH(OEt)	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2位	パラ
8116	CH(OEt)	CH <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	2位	パラ

\*1) ナフタレン環に対する B の置換位置。 \*2) B、C、および D の置換したベンゼン環に対する B と C の相対位置。

なお、本発明による前記式 [I] で示されるナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またそれらの医薬上許容される溶媒和物は、Aが水酸基もしくはDがアミノ基の場合を除いて、例えば下記のスキームに従って製造することができる。すなわち、ナフタレン骨格を有するカルボン酸 [III] をアニリン誘導体 [IV] と縮合させることで、目的とする [I] の化合物を得ることができる。



なお、上記各式中の A、B、C、D、E および F は前記定義に同じである。

出発物質である [III] は、従来公知の方法によって得ることができる。

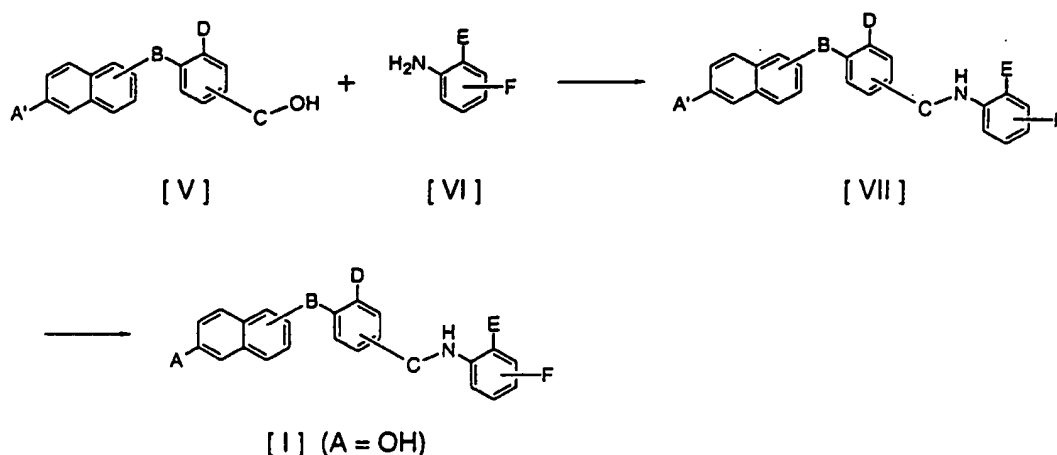
縮合法としては、酸ハライドを経由する方法と酸ハライドを経由しない活性化法とに大別され、いずれの手法も基本的には公知である。

酸ハライドを経由する場合、[III] を DMF 等の添加剤の存在下または非存在下で塩化オキザリル、塩化チオニルなどのハロゲン化剤を作用させて [III] の酸ハライドを生成させ、これを塩基の存在下あるいは非存在下に [IV] と反応

させ、これを塩基の存在下あるいは非存在下に〔IV〕と反応させることで〔I〕を得ることができる。

一方、酸ハライドを経由しない活性化法では、混合酸無水物類、カルボジイミド類、イミダゾール化剤、ハロリン酸エステル類、シアノリン酸エステル類などさまざまな活性化剤を用いて〔III〕を活性化し、これと〔IV〕を反応させることで〔I〕を得ることができる。

また、本発明による前記式〔I〕で示されるナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物において、Aが水酸基を表す場合には例えば下記のスキームに従って製造することができる。すなわち、水酸基が適当な保護基で保護されている置換基A'の置換したナフタレン骨格を有するカルボン酸〔V〕をアニリン誘導体〔VI〕と縮合させ〔VII〕を得た後、脱保護することで、目的とする〔I〕（A=OH）の化合物を得ることができる。



なお、上記各式中のA、B、C、D、E、およびFは前記

定義に同じである。また  $A'$  は適当な保護基で保護された水酸基を表す。

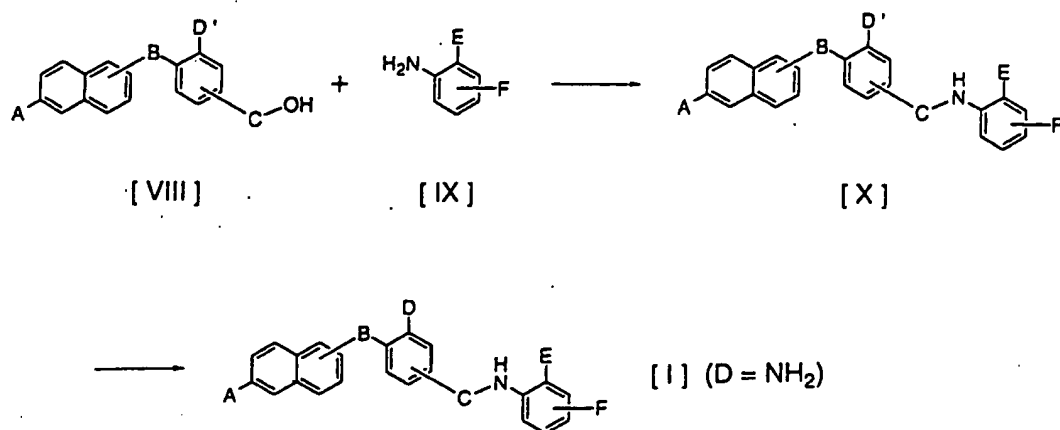
かかる保護基とその脱保護方法としては、 $A' =$ メトキシ基による保護と  $Me_3SiI$ 、 $Et_3SiNa$ 、 $BBR_3$  等による脱保護、 $A' =$ アリルオキシ基による保護とパラジウム触媒等による脱保護、 $A' =$ ベンジルオキシ基による保護と水素添加等による脱保護を代表例として挙げることができる。

出発物質である  $[V]$  は、従来公知の方法によって得ることができる。

$[V]$  と  $[VI]$  の縮合法としては、前述の  $[III]$  と  $[IV]$  の反応の例と同様に行なうことができる。

また、本発明による前記式  $[I]$  で示されるナフタレン誘導体またはその医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物において、 $D$  がアミノ基を表す場合には例えば下記のスキームに従って製造することができる。すなわち、アミノ基が適当な保護基で保護されている置換基、あるいはアミノ基に変換可能な官能基  $D'$  の置換したナフタレン骨格を有するカルボン酸  $[VIII]$  をアニリン誘導体  $[IX]$  と縮合させ  $[X]$  を得た後、脱保護あるいは官能基変換することで、目的とする  $[I]$  ( $D = NH_2$ ) の化合物を得ることができる。





なお、上記各式中の A、B、C、D、E、および F は前記定義に同じである。D' は適当な保護基で保護されたアミノ基、あるいはアミノ基に変換可能な官能基を表す。

かかる保護基とその脱保護方法としては、D' = ベンジルカルバモイル基による保護と水素添加等による脱保護、D' = 9-フルオレニルメチルカルバモイル基による保護とピペリジン等の有機塩基等による脱保護、D' = t-ブチルカルバモイル基による保護と酸等による脱保護を代表例として挙げることができる。またアミノ基に変換可能な官能基としては例えば D' = ニトロ基を挙げることができる。ニトロ基は水素添加等の還元反応によりアミノ基に変換できる。

出発物質である [VIII] は、従来公知の方法によって得ることができる。

[VIII] と [IX] の縮合法としては、前述の [III] と [IV] の反応の例と同様に行なうことができる。

このようにして得られた [I] において D が  $\text{CO}_2\text{R}^4$  を

表しかつ  $R^4$  が  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基を表す場合；E が  $CO_2 R^5$  を表しかつ  $R^5$  が  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基を表す場合；あるいはGが  $CO_2 R^6$  を表しかつ  $R^6$  が  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基を表す場合、必要に応じて酸性もしくは塩基性条件下で加水分解を行い、 $R^4$ 、 $R^5$ 、あるいは  $R^6$  が水素原子を表す化合物に変換することができる。

また、このようにして得られた [I] においてEがCNを表す場合あるいはGがCNを表す場合、必要に応じてアジド化合物を反応させる等の処置を行い、EあるいはGがテトラゾール-5-イル基を表す化合物に変換することができる。さらに、このようにして得られた [I] は、必要に応じて前述のような医薬上許容される溶媒和物に変換することができる。

さらに、このようにして得られた [I] ( $D$ が  $CO_2 R^4$  を表しかつ  $R^4$  が水素原子を表す場合；Eが  $CO_2 R^5$  を表しかつ  $R^5$  が水素原子を表す場合；Gが  $CO_2 R^6$  を表しかつ  $R^6$  が水素原子を表す場合；Eがテトラゾール-5-イル基を表す場合；Gがテトラゾール-5-イル基を表す場合；あるいはDが  $NH_2$  を表す場合) は必要に応じて前述のような医薬上許容される塩またはその溶媒和物に変換することができる。

かくして、本発明による前記式 [I] で示されるナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物を得ることができる。

本発明のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物は、経口的にあるいは静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内、経鼻、点眼等の非経口的または吸入によって投与することができる。

経口投与の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤などが挙げられる。

錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成型することができる。

丸剤、顆粒剤、散剤も同様に上記の賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。

液剤、懸濁剤、シロップ剤は例えば、トリカプリリン、トリアセチン等のグリセリンエステル類；エタノール等のアルコール類；水；トウモロコシ油、綿実油、ココナッツ油、アーモンド油、落花生油、オリーブ油等の植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。

カプセル剤は顆粒剤、散剤、あるいは液剤などをゼラチンなどのカプセルに充填することによって成型される。

静脈内、皮下、筋肉内投与の剤型としては、無菌の水性あるいは非水性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水性溶

液剤は、例えば生理食塩水などが用いられる。非水性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、オレイン酸エチル等の注射しうる有機エステルなどが用いられる。これらの製剤には必要に応じて等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤などが添加され、またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、加熱、照射等の処置を適宜行うことによって無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの油脂類；ワセリン等を用いて、クリーム剤は脂肪油；ジエチレングリコール；ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用いて通常の方法によって成型される。

直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の坐剤が用いられる。

経鼻による投与の製剤は、液状または粉末状の組成物として与えられる。液状剤の基剤としては水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、さらに界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでいてもよい。粉末状剤の基剤としては、水吸収性のものが好ましく、例えば、水易溶性のポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸カリウム、ポリアクリル酸アンモニウムなどのポリアクリル酸塩

類、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコールポリビニルピロリドン、アミロース、プルランなどが、また水難溶性の結晶セルロース、 $\alpha$ -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース類、ヒドロキシプロピル澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋澱粉、アミロース、アミロペクチン、ペクチンなどの澱粉類、ゼラチン、カゼイン、カゼインナトリウムなどのタンパク類、アラビアガム、トラガントガム、グルコマンナンなどのガム類、ポリビニルポリピロリドン、架橋ポリアクリル酸のおよびその塩、架橋ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルメタアクリレートなどの架橋ビニル重合体類などが挙げられ、これらを混合して用いてもよい。さらに粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

点眼剤の剤型としては、水性あるいは非水性点眼剤がある。水性点眼剤は溶剤に滅菌精製水、生理食塩水、あるいは適当な水性溶剤を用いるもので、溶剤に滅菌精製水のみを用いた水性点眼液；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の粘漿剤を加えた粘性点眼液；界面活性剤や高分子増粘剤等の懸濁剤を加えた水性懸濁点眼液；非イオン性界面活性剤

などの可溶化剤を加えた可溶化点眼液等がある。非水性点眼剤は溶剤に注射用非水性溶剤を用いるもので、植物油、流動パラフィン、鉱物油、プロピレングリコール等を用いた非水性点眼液；モノステアリン酸アルミニウムなどの揺変膠質を用いて懸濁した非水性懸濁点眼液等がある。これらの製剤には必要に応じて等張化剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、安定剤などが添加することができる。またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、加熱、照射等の処置を適宜行うことによって無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

また、点眼剤以外で眼に投与する剤型として、ワセリン等を用いて成型した眼軟膏剤；希ヨードチンキ、硫酸亜鉛溶液、塩化メチルロザニリン液等を用いた塗布液剤；有効成分の微粉末を直接投与する散布剤；有効成分を適当な基剤または素材に配合あるいは含浸させ、これを眼瞼内などに挿入して用いるインサート剤などがある。

また吸入のためには、有効成分と慣用の製薬賦形剤との溶液または懸濁液が用いられ、例えば吸入用エアゾルスプレーとして使用される。また乾燥粉末状の有効成分を肺と直接接触できるようにする吸入器または他の装置によっても投与することができる。

本発明における化合物の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の状態、年齢、性別、体重等により異なる。経口投与で

は1～500mg／日／人程度で、好ましくは10～300mg／日／人であり、静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内、経鼻、点眼、吸入などの非経口的投与では0.1～100mg／日／人程度で、好ましくは0.3～30mg／日／人であり、このような条件を満足するように製剤するのが好ましい。また本発明化合物を予防剤として用いる場合には、予防剤の投与方法として従来公知の方法に従い、例えばこのような製剤を各症状に応じて予め投与することができる。

本発明化合物は、後記実施例に具体的に示すように、例えば抗原非特異的な刺激（IL-4+IL-10（インターロイキン10）+antiCD40Ab（抗CD40抗体））によるヒトリンパ球からのIgE抗体産生を細胞毒性を有しない濃度で抑制する。従って、本発明化合物は、IgE抗体産生に起因する、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、食物アレルギー、蕁麻疹、潰瘍性胃腸炎、好酸球性胃腸炎などのアレルギー疾患などに対する予防剤および／または治療剤として有用である。

本発明の化合物のうちでも、IgG抗体に比べてIgE抗体に選択的な抑制作用を有するものは、アレルギー疾患に関係する望ましくない免疫反応を選択的に抑制するという点で、アレルギー疾患の予防剤および／または治療剤として有用である。ここで選択的とはIgE抗体産生により生ずる望ましくない影響を軽減または予防する作用を有するが、IgG抗

体等の産生に対しては望ましくない作用を起すことがないか、ほとんど起こさない作用を有することをいう。

また本発明化合物は、後記実施例に具体的に示すように、例えばヒスタミン遊離抑制作用および／または $LTB_4$ （ロイコトリエン $B_4$ ）産生抑制作用等のケミカルメディエーターの遊離ないし産生を抑制する作用をIgE抗体産生抑制作用とともに有する。従って本発明化合物は、ケミカルメディエーターの遊離ないし産生とIgE抗体産生に起因する、上記各種のアレルギー疾患に対する予防剤および／または治療剤として有用である。

また本発明の化合物は、例えば後記実施例に具体的に示すようにLPS（リポポリサッカライド）の刺激によるヒト末梢血単核球からのTFの産生を阻害する。従って、本発明の化合物はTFの産生や機能が亢進していると考えられる疾患、すなわちDIC；感染、遅延型免疫反応、SLEなどの自己免疫疾患、種々の臓器移植拒絶反応、糸球体腎炎、ウイルス性肝炎等に伴う各種血栓症；閉塞性動脈硬化症；脳塞栓；脳梗塞；肺塞栓；肺梗塞；狭心症；心筋梗塞；再発狭窄症；バージャー病；内膜肥厚性疾患；白内障における人工水晶体埋め込み手術後の混濁などの予防剤および／または治療剤として有用である。

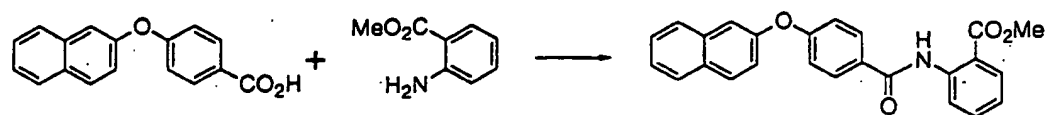
以下、実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこの実施例のみに限定されるものではない。各実施例の化合物一般名の後の番号は表1-1～1-18に示



した化合物 No. を示す。

# 実施例 1

## 2 - ( 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) 安息香酸 メチル ( 化合物 No. 1 1 0 1 ) の製造



窒素雰囲気下、4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸 2 9 . 1 g ( 0 . 1 1 m o l ) を乾燥塩化メチレン 5 0 0 m L に懸濁後、これに塩化オキザリル 1 5 . 4 g ( 0 . 1 2 1 m o l ) 、次いで D M F をピペットで 1 0 滴加え、3 5 ° C で 2 時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレン 3 0 0 m L に溶解した。窒素雰囲気下この溶液を、アントラニル酸 メチル 1 6 . 6 g ( 0 . 1 1 m o l ) とトリエチルアミン 1 2 . 3 g ( 0 . 1 2 1 m o l ) の乾燥塩化メチレン溶液 ( 2 5 0 m L ) に氷冷下で滴下して、そのまま 4 時間さらに室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルアルコール ( 1 . 6 L ) から再結晶すると、2 - ( 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) 安息香酸 メチ

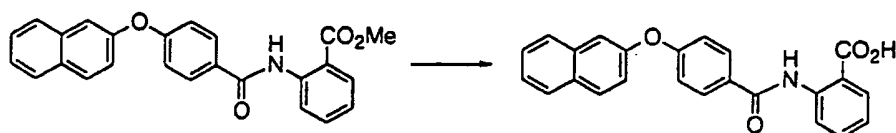
ル 40.26 g (収率 92%) が得られた。白色針状晶。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

3.96 (s, 3H), 7.09–7.17 (m, 3H),  
7.27–7.31 (m, 1H), 7.42–7.53 (m,  
3H), 7.58–7.64 (m, 1H), 7.76 (d,  
 $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.84–7.90 (m, 2H),  
8.03–8.10 (m, 3H), 8.93 (d,  $J =$   
 $8.3 \text{ Hz}$ , 1H) 12.02 (br. s, 1H).

## 実施例 2

### 2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸 (化合物 No. 1104) の製造



実施例 1 で得られた 2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸 メチル 40.26 g (0.101 mol) をメタノール/THF (200 mL/400 mL) の混合溶媒に溶解し、これに 4 規定水酸化リチウム水溶液 127 mL (0.51 mol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に 5 規定塩酸を加えて pH を約 1 に調整後、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾

燥し、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルアルコール（1.3 L）から再結晶し、2-（4-（2-ナフチルオキシ）安息香酸アミド）安息香酸 31.23 g（収率80%）を得た。白色針状晶。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

7.12-7.18 (m, 3H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.65 (dt,  $J=1.7$  and  $8.6$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.03 (dd,  $J=2.0$  and  $6.9$  Hz, 2H), 8.14 (dd,  $J=1.7$  and  $7.9$  Hz, 1H), 8.96 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 11.84 (br. s, 1H).

### 実施例 3～73

以下の実施例では、本発明の化合物を実施例1または実施例2の方法に準じそれぞれに対応する出発原料を使用して製造した。表2-1～表2-13に製造した化合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータと反応収率を示す。なお表中の化合物

No. は表1-1～1-18に示した化合物 No. に相当する。また表中のNMRスペクトルデータの末尾に（\*）印のあるものは溶媒として $\text{DMSO}-d_6$ を用いたことを示している。

表 2-1

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
3	1110	3.94 (s, 3 H), 7.11 (t, J = 11.1 Hz, 4 H), 7.4-7.7 (m, 5 H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.03-8.10 (m, 2 H), 8.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 12.0 (s, 1 H).	60
4	1111	7.00 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.50-7.61 (m, 3 H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.90-8.10 (m, 5 H), 8.64 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 12.2 (br. s, 1 H). (*)	62
5	1112	3.85 (s, 3 H), 7.11 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.20-7.30 (m, 3 H), 7.40-7.65 (m, 5 H), 7.70-7.90 (m, 4 H), 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.88 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 12.0 (s, 1 H).	66
6	1113	7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.20-7.40 (m, 3 H), 7.40-7.55 (m, 3 H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 12.1 (br. s, 1 H). (*)	65
7	1114	3.95 (s, 3 H), 7.05-7.20 (m, 2 H), 7.25-7.35 (m, 2 H), 7.45-7.60 (m, 3 H), 7.70-7.90 (m, 2 H), 7.93 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.11 (dt, J = 1.3 and 10.0 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.87 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 12.2 (s, 1 H).	98
8	1116	7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 2.6 and 4.5 Hz, 1 H), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.60-7.70 (m, 2 H), 7.95 (dd, J = 8.1 and 14.6 Hz, 2 H), 8.06 (dd, J = 7.6 and 8.0 Hz, 2 H), 8.20-8.25 (m, 2 H), 8.60-8.70 (m, 2 H), 12.3 (s, 1 H). (*)	34
9	1120	6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.43-7.62 (m, 4 H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.88-8.07 (m, 4 H), 8.55 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 7.9 Hz, 1 H). (*)	55

表 2 - 2

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
10	1121	3.82 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 7.11-7.15 (m, 2 H), 7.40-7.65 (m, 6 H), 7.78-8.10 (m, 6 H), 8.84-8.96 (m, 3 H), 12.10 (br. s, 1 H), 12.24 (br. s, 1 H).	14
11	1122	7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.47-7.55 (m, 3 H), 7.66-7.69 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.90-8.12 (m, 6 H), 8.70-8.78 (m, 3 H), 12.42 (br. s, 2 H). (*)	87
12	1123	3.77 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 7.05-7.11 (m, 3 H), 7.27-7.57 (m, 7 H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.10 (br. s, 1 H).	65
13	1126	3.80 (s, 2 H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.09-7.14 (m, 2 H), 7.21-7.29 (m, 2 H), 7.34-7.45 (m, 4 H), 7.54-7.65 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.07 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.76 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 10.74 (br. s, 1 H).	81
14	1145	2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.99-7.03 (m, 2 H), 7.05-7.12 (m, 1 H), 7.22-7.27 (m, 4 H), 7.41 (dquint, J = 1.3 and 6.9 Hz, 2 H), 7.55 (dt, J = 1.7 and 6.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.03 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.09 (br. s, 1 H).	90
15	1146	2.78 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.97-7.02 (m, 2 H), 7.12 (dt, J = 1.0 and 7.3 Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 4 H), 7.41 (dquint, J = 1.3 and 6.9 Hz, 2 H), 7.57-7.68 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 8.10 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.76 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 10.87 (br. s, 1 H).	69

表 2-3

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
16	1147 (トランス体)	3.96 (s, 3 H), 6.55 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 7.04-7.13 (m, 3 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.41-7.52 (m, 3 H), 7.56-7.62 (m, 3 H), 7.72-7.78 (m, 2 H), 7.83-7.89 (m, 2 H), 8.06 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.88 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.35 (br. s, 1 H).	85
17	1148 (トランス体)	6.54 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 7.05-7.08 (m, 2 H), 7.11-7.17 (m, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1 H), 7.40-7.52 (m, 3 H), 7.56-7.65 (m, 3 H), 7.67-7.88 (m, 4 H), 8.15 (dd, J = 1.7 and 8.2 Hz, 1 H), 8.91 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.16 (br. s, 1 H).	84
18	3101	3.94 (s, 3 H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.49-7.63 (m, 4 H), 7.79-7.89 (m, 3 H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J = 1.7 and 8.3 Hz, 1 H), 8.91 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 12.02 (br. s, 1 H).	83
19	3102	7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.49-7.65 (m, 4 H), 7.80-7.92 (m, 5 H), 8.04 (s, 1 H), 8.13 (dd, J = 2.0 and 8.3 Hz, 1 H), 8.93 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.84 (br. s, 1 H).	91

表 2-4

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
20	1203	3.93 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.09-7.24 (m, 6 H), 7.42 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.61 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.08 (dd, J = 2 and 8 Hz, 1 H), 8.93 (d, J = 9 Hz, 1 H), 12.01 (br. s, 1 H).	45
21	1204	3.98 (s, 3 H), 7.08-7.26 (m, 6 H), 7.42 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.65-7.73 (m, 3 H), 8.00-8.26 (m, 3 H), 8.96 (d, J = 9 Hz, 1 H), 11.87 (br. s, 1 H).	67
22	1205	3.95 (s, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 7.00-7.15 (m, 2 H), 7.20-7.30 (m, 4 H), 7.35-7.45 (m, 4 H), 7.49 (d, J = 1.0 Hz, 2 H), 7.50-7.60 (m, 1 H), 7.60-7.70 (m, 1 H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 2.0 and 9.9 Hz, 2 H), 8.10 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.90 (dd, J = 1.0 and 9.5 Hz, 1 H), 12.0 (br. s, 1 H).	56
23	1206	5.23 (s, 2 H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.20-7.45 (m, 6 H), 7.45-7.60 (m, 4 H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 8.05 (dd, J = 1.7 and 8.9 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 12.2 (br. s, 1 H), 13.7 (br. s, 1 H). (*)	82
24	1209	1.40 (s, 9 H), 3.76 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 3 H), 7.09-7.23 (m, 2 H), 7.32-7.38 (m, 4 H), 7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	64
25	1210	1.40 (s, 9 H), 3.79 (s, 2 H), 7.03-7.23 (m, 4 H), 7.26-7.27 (m, 1 H), 7.33-7.36 (m, 4 H), 7.56 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 10.79 (br. s, 1 H).	92

表 2-5

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
26	1211	1.3-1.5 (m, 3 H), 1.5-1.65 (m, 3 H), 1.75-1.9 (m, 2 H), 2.0-2.15 (m, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.33-4.42 (m, 1 H), 7.02-7.15 (m, 5 H), 7.20-7.24 (m, 1 H), 7.31-7.37 (m, 3 H), 7.53 (dt, J = 1.6 and 8.6 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 8.2 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.07 (br. s, 1 H).	71
27	1212	1.25-1.65 (m, 6 H), 1.75-1.9 (m, 2 H), 2.0-2.15 (m, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 4.31-4.40 (m, 1 H), 7.01-7.13 (m, 6 H), 7.18 (dd, J = 1.6 and 8.9 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 9.9 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 10.76 (br. s, 1 H).	86
28	1213	0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.2-1.45 (m, 8 H), 1.45-1.65 (m, 2 H), 1.84 (quint, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.03-7.15 (m, 5 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.32-7.37 (m, 3 H), 7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 2.3 and 7.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.3 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	51
29	1214	0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.25-1.55 (m, 10 H), 1.76 (quint, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.10-7.15 (m, 2 H), 7.23 (dd, J = 2.3 and 8.9 Hz, 1 H), 7.32-7.38 (m, 4 H), 7.57 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.16 (br. s, 1 H), 13.57 (br. s, 1 H). (*)	86
30	1215	2.05 (s, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.07 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.15 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.87-6.97 (m, 3 H), 7.02-7.18 (m, 5 H), 7.21-7.37 (m, 6 H), 7.50-7.57 (m, 1 H), 7.60 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.6 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	70



表 2-6

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
3 1	1216	1.8-2.0 (m, 4 H), 3.72 (s, 2 H), 4.04 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.88-6.94 (m, 3 H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11-7.16 (m, 2 H), 7.21-7.30 (m, 3 H), 7.35-7.38 (m, 4 H), 7.53-7.55 (m, 1 H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 8.6 Hz, 1 H). (*)	77
3 2	1217	3.75 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.65 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.32 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 5.47 (d, J = 17.5 Hz, 1 H), 6.05-6.20 (m, 1 H), 7.03-7.23 (m, 6 H), 7.32-7.37 (m, 3 H), 7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	47
3 3	1218	3.74 (s, 2 H), 4.66 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 5.28 (dd, J = 1.3 and 10.6 Hz, 1 H), 5.44 (dd, J = 1.7 and 17.5 Hz, 1 H), 6.03-6.15 (m, 1 H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.09-7.26 (m, 3 H), 7.35-7.39 (m, 4 H), 7.54-7.59 (m, 1 H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 1.3 and 8.2 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.15 (br. s, 1 H), 13.56 (br. s, 1 H). (*)	62
3 4	1219	1.95 (quint, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.28 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.02 (dd, J = 2.0 and 10.3 Hz, 1 H), 5.09 (dd, J = 2.0 and 17.2 Hz, 1 H), 5.81-5.96 (m, 1 H), 7.03-7.16 (m, 5 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.32-7.38 (m, 3 H), 7.53 (dt, J = 1.7 and 7.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J = 1.3 and 8.6 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	54
3 5	1220	1.87 (quint, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.23 (q, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.01 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.08 (dd, J = 2.0 and 17.2 Hz, 1 H), 5.82-5.97 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11-7.17 (m, 2 H), 7.25 (dd, J = 2.6 and 8.9 Hz, 1 H), 7.33-7.40 (m, 4 H), 7.58 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 1.7 and 8.3 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.14 (br. s, 1 H), 13.54 (br. s, 1 H). (*)	89

表 2-7

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
36	1221	1.61 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 2.08-2.14 (m, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.11 (br., 1 H), 5.56 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.03-7.07 (m, 3 H), 7.10-7.17 (m, 2 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.32-7.37 (m, 3 H), 7.53 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.07 (br. s, 1 H).	37
37	1222	1.57 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 2.02-2.13 (m, 4 H), 3.76 (s, 2 H), 4.65 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.08 (br., 1 H), 5.49 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11-7.16 (m, 2 H), 7.25 (dd, J = 2.3 and 8.9 Hz, 1 H), 7.35-7.40 (m, 4 H), 7.58 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 11.14 (br. s, 1 H), 13.50 (br. s, 1 H). (*)	66
38	1223	3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 5.17 (s, 2 H), 7.02-7.11 (m, 3 H), 7.20-7.26 (m, 3 H), 7.32-7.56 (m, 9 H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 8.2 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.3 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	72
39	1224	3.74 (s, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.30-7.58 (m, 10 H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 7.9 Hz, 1 H). (*)	78
40	1225	2.17 (quint, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 7.03-7.11 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.13-7.38 (m, 10 H), 7.54 (dt, J = 1.7 and 7.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).	59

表 2 - 8

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
4 1	1226	2.03-2.14 (m, 2 H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.11-7.40 (m, 12 H), 7.52-7.60 (m, 1 H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.18 (br. s, 1 H). (*)	86
4 2	1227	3.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 7.03-7.10 (m, 3 H), 7.22-7.28 (m, 3 H), 7.33-7.37 (m, 3 H), 7.46-7.71 (m, 6 H), 7.84-7.90 (m, 3 H), 7.94 (s, 1 H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.07 (br. s, 1 H).	23
4 3	1228	3.76 (s, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.24-7.30 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 3 H), 7.51-7.66 (m, 5 H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.93-7.98 (m, 4 H), 8.05 (s, 1 H), 8.51 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 11.17 (br. s, 1 H), 13.56 (br. s, 1 H). (*)	30
4 4	1149	1.64 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 3.75-3.83 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 7.03-7.09 (m, 3 H), 7.24-7.28 (m, 1 H), 7.33-7.56 (m, 6 H), 7.69 (dd, J = 1.7 and 7.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.74 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 11.14 (br. s, 1 H).	65
4 5	1150	1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 3.88 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.04-7.14 (m, 3 H), 7.28 (dd, J = 2.3 and 8.9 Hz, 1 H), 7.39-7.59 (m, 6 H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 1.3 and 7.6 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 11.28 (br. s, 1 H). (*)	71
4 6	1151	1.73 (s, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 3 H), 7.25-7.29 (m, 1 H), 7.34-7.56 (m, 6 H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.76 (dd, J = 1.0 and 7.6 Hz, 1 H), 10.95 (br. s, 1 H).	88

表 2-9

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
47	1152	1.61 (s, 6 H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 1.6 and 8.9 Hz, 1 H), 7.40-7.52 (m, 5 H), 7.58 (dt, J = 1.7 and 6.9 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.90-7.97 (m, 3 H), 8.62 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.25 (br. s, 1 H), 13.62 (br. s, 1 H). (*)	85
48	1153	2.36 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.18-7.24 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.42-7.53 (m, 4 H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.84-7.91 (m, 3 H), 8.01-8.04 (m, 2 H), 10.18 (br. s, 1 H).	50
49	1154	2.36 (s, 3 H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21-7.30 (m, 2 H), 7.43-7.55 (m, 4 H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.85-7.94 (m, 3 H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 9.98 (br. s, 1 H).	71
50	1155	3.80 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 7.10 (d, J = 6 Hz, 2 H), 7.26-7.46 (m, 6 H), 7.69 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.87 (dd, J = 2 and 9 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 9 Hz, 1 H), 9.64 (d, J = 2 Hz, 1 H), 11.12 (br. s, 1 H).	53
51	1156	3.83 (s, 2 H), 7.08 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J = 2 and 9 Hz, 1 H), 7.39-7.48 (m, 5 H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.89-7.97 (m, 3 H), 8.19 (d, J = 9 Hz, 1 H), 9.37 (d, J = 2 Hz, 1 H), 11.65 (br. s, 1 H). (*)	69
52	1157	3.77 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 6.77 (td, J = 2 and 7 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.31-7.48 (m, 6 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.02 (dd, J = 6 and 9 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 3 and 12 Hz, 1 H), 11.25 (br. s, 1 H).	62
53	1158	3.78 (s, 2 H), 5.68 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.20 (dd, J = 2 and 9 Hz, 2 H), 7.32-7.42 (m, 4 H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.05 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J = 2 and 12 Hz, 1 H), 10.88 (br. s, 1 H).	82

表 2-10

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
54	1159	3.76 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.26-7.45 (m, 7 H), 7.68 (dd, J = 3 and 9 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.74 (dd, J = 5 and 9 Hz, 1 H), 10.91 (br. s, 1 H).	60
55	1160	3.75 (s, 2 H), 7.07 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J = 3 and 9 Hz, 1 H), 7.38-7.48 (m, 6 H), 7.54 (dd, J = 3 and 9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.88-7.91 (m, 1 H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 9 Hz, 1 H), 11.99 (br. s, 1 H). (*)	85
56	1161	3.76 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.25-7.51 (m, 7 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 9 Hz, 1 H), 10.99 (br. s, 1 H).	95
57	1162	3.71 (s, 2 H), 7.06 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J = 3 and 9 Hz, 2 H), 7.38-7.50 (m, 5 H), 7.67 (dd, J = 3 and 10 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.50 (dd, J = 5 and 9 Hz, 1 H), 12.3 (br. s, 1 H). (*)	81
58	1163	2.41 (s, 3 H), 3.73 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.27-7.46 (m, 7 H), 7.70 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 3 and 9 Hz, 2 H), 8.23 (d, J = 9 Hz, 1 H), 9.39 (br. s, 1 H).	38
59	1164	2.37 (s, 3 H), 3.65 (s, 2 H), 6.96 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.17-7.49 (m, 7 H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1 H), 10.57 (br. s, 1 H). (*)	75

表 2-11

実施例 No.	化合物 No.	$^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
60	4101	3.92 (s, 3 H), 4.20 (s, 2 H), 7.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.22-7.48 (m, 5 H), 7.56-7.64 (m, 2 H), 7.76-7.82 (m, 3 H), 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 8.06 (dd, $J = 1.3$ and 8.3 Hz, 1 H), 8.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 12.01 (br. s, 1 H).	100
61	4103	4.22 (s, 2 H), 7.15 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.24-7.50 (m, 5 H), 7.63-7.69 (m, 2 H), 7.77-7.83 (m, 3 H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 8.14 (dd, $J = 1.7$ and 7.9 Hz, 1 H), 8.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 11.80 (br. s, 1 H).	79
62	5101	3.95 (s, 3 H), 5.26 (s, 2 H), 7.09-7.15 (m, 1 H), 7.20-7.27 (m, 2 H), 7.34 (dt, $J = 1.3$ and 7.9 Hz, 1 H), 7.44 (dt, $J = 1.3$ and 7.9 Hz, 1 H), 7.57-7.65 (m, 3 H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 8.06-8.11 (m, 3 H), 8.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 12.07 (br. s, 1 H).	60
63	5102	5.28 (s, 2 H), 7.17-7.45 (m, 5 H), 7.63-7.80 (m, 6 H), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 8.15 (dd, $J = 1.7$ and 7.9 Hz, 1 H), 8.95-8.99 (m, 1 H), 11.90 (s, 1 H).	85

表 2-12

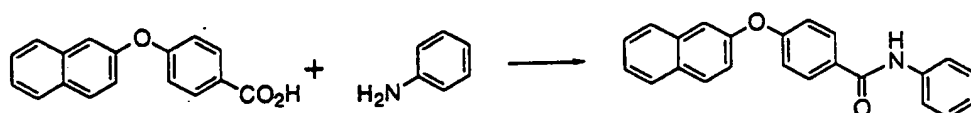
実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
64	5103	3.78 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 5.18 (s, 2 H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.30-7.36 (m, 1 H), 7.40-7.55 (m, 6 H), 7.70-7.78 (m, 3 H), 7.99 (dd, J = 1.7 and 8.2 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.10 (br. s, 1 H).	65
65	5104	3.81 (s, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.16-7.21 (m, 2 H), 7.30-7.45 (m, 4 H), 7.50-7.56 (m, 3 H), 7.65-7.77 (m, 3 H), 8.03 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.74 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1 H), 10.68 (br. s, 1 H).	76
66	6101	3.96 (s, 3 H), 4.26 (s, 2 H), 7.12 (dt, J = 1.3 and 8.3 Hz, 1 H), 7.38-7.50 (m, 5 H), 7.60 (dt, J = 1.7 and 8.6 Hz, 1 H), 7.69-7.80 (m, 4 H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.92 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 12.01 (br. s, 1 H).	87
67	6102	4.26 (s, 2 H), 7.15 (t-like, 1 H), 7.29-7.47 (m, 5 H), 7.63-7.80 (m, 5 H), 7.92-7.95 (m, 2 H), 8.13 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1 H), 8.93-8.96 (m, 1 H), 11.84 (s, 1 H).	22
68	7101	3.99 (s, 3 H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.55-7.68 (m, 3 H), 7.92-8.02 (m, 6 H), 8.12 (dd, J = 1.3 and 7.9 Hz, 1 H), 8.18-8.28 (m, 3 H), 8.96 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 12.21 (br. s, 1 H).	79
69	7102	7.18-7.24 (m, 1 H), 7.58-7.70 (m, 3 H), 7.92-8.01 (m, 6 H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 3 H), 8.28 (s, 1 H), 8.99 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 12.04 (br. s, 1 H).	79

表 2-13

実施例 No.	化合物 No.	<sup>1</sup> H-NMR スペクトルデータ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
70	7103	3.96 (s, 3 H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.50-7.70 (m, 5 H), 7.90-8.20 (m, 8 H), 8.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 12.1 (s, 1 H).	90
71	7104	7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.50-7.70 (m, 5 H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.00-8.10 (m, 5 H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.68 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 12.3 (s, 1 H), 13.8 (br. s, 1 H). (*)	69
72	8101	3.45 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 5.47 (s, 1 H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.41-7.52 (m, 3 H), 7.55-7.64 (m, 3 H), 7.73-7.85 (m, 4 H), 8.00-8.09 (m, 3 H), 8.92 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 12.01 (br. s, 1 H).	100
73	8102	3.45 (s, 3 H), 5.48 (s, 1 H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.40-7.68 (m, 6 H), 7.80-7.85 (m, 4 H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.95 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.82 (br. s, 1 H).	80



## 実施例 7 4

N-フェニル- (4- (2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド (化合物 No. 1 1 0 5) の製造

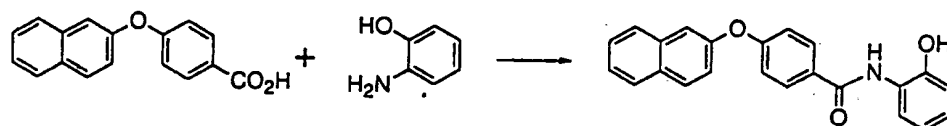
窒素雰囲気下、4- (2-ナフチルオキシ) 安息香酸 53 mg (0.20 mmol) を乾燥塩化メチレン 5 mL に懸濁後、これに塩化オキザリル 56 mg (0.44 mmol)、次いで DMF をピペットで 1 滴加え、35℃で 1.5 時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレン 5 mL に溶解した。窒素雰囲気下この溶液を、アニリン 19 mg (0.20 mmol) とトリエチルアミン 22 mg (0.22 mmol) の乾燥塩化メチレン溶液 (5 mL) に氷冷下で滴下して、そのまま 4 時間さらに室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製すると、N-フェニル- (4- (2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド 27 mg (収率 40%) が得られた。白色固体。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

7.10–7.18 (m, 3H), 7.24–7.29 (m, 2H), 7.34–7.53 (m, 4H), 7.62–7.65 (m, 2H), 7.74–7.77 (m, 2H), 7.86–7.90 (m, 3H).

#### 実施例 75

2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)フェノール(化合物 No. 1106)の製造



窒素雰囲気下、4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸 144 mg (0.54 mmol) を乾燥塩化メチレン 5 mL に懸濁後、これに塩化オキザリル 76 mg (0.60 mmol)、次いで DMF をピペットで 1 滴加え、35℃で 1.5 時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレン 9 mL に溶解した。窒素雰囲気下この溶液を、o-アミノフェノール 59 mg (0.54 mmol) と乾燥ピリジン 3 mL の乾燥塩化メチレン溶液 (6 mL) に氷冷下で滴下して、そのまま 1.5 時間さらに室温で 3 日間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を

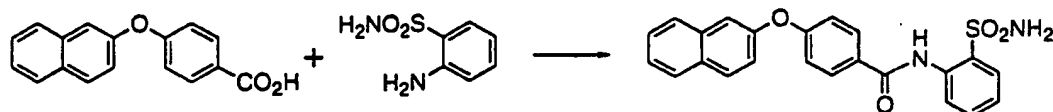
飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1－10：1）で精製すると、2－（4－（2－ナフチルオキシ）安息香酸アミド）フェノール147mg（収率76%）が得られた。白色固体。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

6.89－6.96 (m, 1H), 7.03－7.23 (m, 5H), 7.28－7.29 (m, 1H), 7.44－7.76 (m, 3H), 7.78－7.79 (d,  $J = 1.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.85－7.94 (m, 4H), 8.67 (s, 1H).

#### 実施例76

2－（4－（2－ナフチルオキシ）安息香酸アミド）ベンゼンスルホンアミド（化合物 No. 1107）の製造



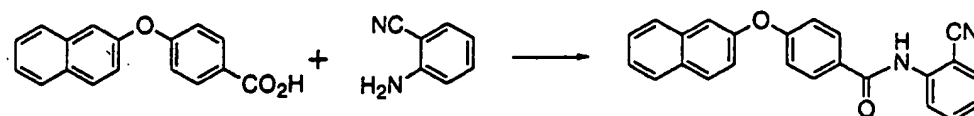
窒素雰囲気下、4－（2－ナフチルオキシ）安息香酸132mg（0.5mmol）を乾燥塩化メチレン5mLに懸濁後、これに塩化オキザリル70mg（0.55mmol）、次いでDMFをピペットで1滴加え、35℃で2時間攪拌し

た。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレン 5 mL に溶解した。窒素雰囲気下この溶液を、*o*-アミノベンゼンスルホンアミド 86 mg (0.5 mmol) と乾燥ピリジン 2 mL の乾燥塩化メチレン溶液 (4 mL) に氷冷下で滴下して、そのまま 4 時間さらに室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をベンゼン/酢酸エチル (8 mL/3 mL) の混合溶媒から再結晶すると、2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)ベンゼンスルホンアミド 112 mg (収率 54%) が得られた。白色粒状晶。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) :  
7.23 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 7.26 –  
7.38 (m, 2H), 7.46 – 7.68 (m, 4H),  
7.90 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.97 (d,  
 $J=8.6$  Hz, 3H), 8.04 (d,  $J=9.2$  Hz,  
1H), 8.46 (dd,  $J=1.0$  and 8.6 Hz,  
1H).

#### 実施例 77

2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)ベンゾ  
ニトリル (化合物 No. 1108) の製造



窒素雰囲気下、4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸 264 mg (1.0 mmol) を乾燥塩化メチレン 5 mL に懸濁後、これに塩化オキザリル 140 mg (1.1 mmol)、次いで DMF をピペットで 1 滴加え、35℃で 2 時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレン 7 mL に溶解した。窒素雰囲気下この溶液を、アントラニロニトリル 118 mg (1.0 mmol) とトリエチルアミン 111 mg (1.1 mmol) の乾燥塩化メチレン溶液 (5 mL) に氷冷下で滴下して、そのまま 4 時間さらに室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 - 5 : 1) で精製すると、2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)ベンゾニトリル 263 mg (収率 72%) が得られた。白色固体。

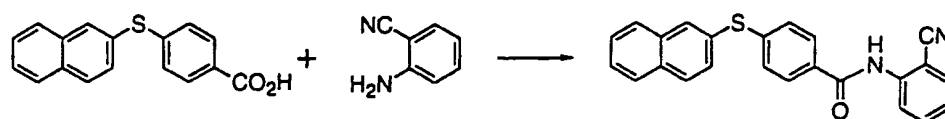
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

7.15 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H), 7.18 - 7.30 (m, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 3H),

7. 61 - 7. 69 (m, 2H), 7. 76 - 7. 79 (m, 1H), 7. 85 - 7. 96 (m, 4H), 8. 34 (b r. s, 1H), 8. 61 (d, J = 8. 6 Hz, 1H).

#### 実施例 78

2 - (4 - (2 - ナフチルチオ) 安息香酸アミド) ベンゾニトリル (化合物 No. 3103) の製造



4 - (2 - ナフチルチオ) 安息香酸 280 mg (1. 0 mmol) を原料に用いて、実施例 77 と同様にして、題記化合物が 104 mg (収率 27%) 得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

7. 21 (t, J = 8. 6 Hz, 1H), 7. 33 (d, J = 8. 6 Hz, 2H), 7. 49 - 7. 68 (m, 4H), 7. 78 - 7. 89 (m, 4H), 8. 06 (d, J = 1. 3 Hz, 1H), 8. 31 (b r. s, 1H), 8. 59 (d, J = 8. 6 Hz, 1H).

#### 実施例 79

1 - (4 - (2 - ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) - 2 - (テトラゾール - 5 - イル) ベンゼン (化合物 No. 1109)

の製造

実施例 77 で得られた 2 - ( 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) ベンゾニトリル ( 化合物 No. 1108 ) 109 mg ( 0.30 mmol ) 、塩化アンモニウム 48 mg ( 0.9 mmol ) 、アジ化ナトリウム 59 mg ( 0.9 mmol ) を乾燥 DMF 3 mL に懸濁し、この懸濁液を 80 °C で 24 時間攪拌した。反応液に水 5 mL と 5 規定塩酸 5 mL を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル 15 mL から再結晶すると、1 - ( 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) - 2 - ( テトラゾール - 5 - イル ) ベンゼンが 92 mg ( 収率 75 % ) 得られた。白色針状晶。

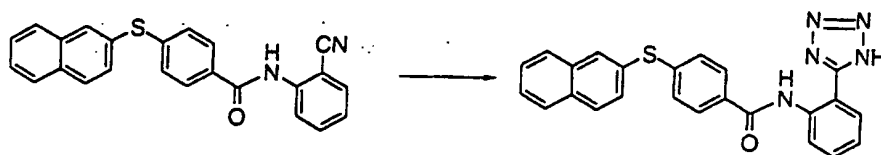
$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ( ppm ) :

7.15 - 7.21 ( m, 2 H ) , 7.27 - 7.35 ( m, 2 H ) , 7.43 - 7.53 ( m, 3 H ) , 7.57 - 7.63 ( m, 1 H ) , 7.78 - 8.01 ( m, 4 H ) , 8.14 - 8.19 ( m, 2 H ) , 8.76 - 8.81

(m, 1 H) .

### 実施例 80

1 - ( 4 - ( 2 - ナフチルチオ ) 安息香酸アミド ) - 2 -  
( テトラゾール - 5 - イル ) ベンゼン ( 化合物 No. 3104 )  
の製造



実施例 78 で得られた 2 - ( 4 - ( 2 - ナフチルチオ ) 安息香酸アミド ) ベンゾニトリル ( 化合物 No. 3103 ) 50 mg ( 0.13 mmol ) を原料に用いて、実施例 79 と同様に、題記化合物が 43 mg ( 収率 77% ) 得られた。

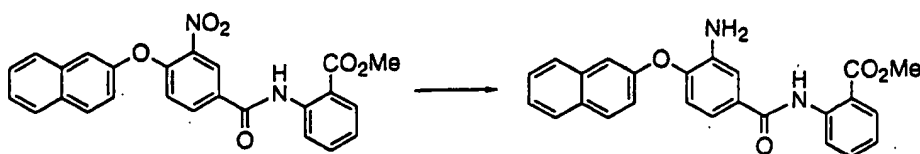
$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ( ppm ) :

7.42 ( t,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1 H ), 7.48 ( d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2 H ), 7.57 - 7.70 ( m, 4 H ), 8.00 - 8.09 ( m, 6 H ), 8.24 ( d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ , 1 H ), 8.57 ( d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H ), 11.56 ( br. s, 1 H ) .

### 実施例 81

2 - ( 3 - アミノ - 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) 安息香酸  
メチル ( 化合物 No. 1117 ) の製造





実施例 7 で得られた 2 - ( 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) - 3 - ニトロ安息香酸アミド ) 安息香酸 メチル ( 化合物 No. 1114 ) 350 mg ( 0.79 mmol ) を酢酸エチル 20 mL に溶解し、これに 10 % Pd / C を 97 mg 加えた。系を水素雰囲気下にして、室温で 4 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 - 2 : 1 ) で精製すると、2 - ( 3 - アミノ - 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) 安息香酸 メチル 200 mg ( 収率 61 % ) が得られた。

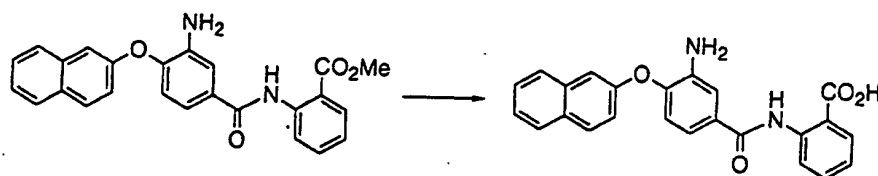
$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ( ppm ) :

3.95 ( s, 3H ) 6.95 ( d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H ), 7.11 ( t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H ), 7.30 ( dd,  $J = 2.3 \text{ and } 8.9 \text{ Hz}$ , 2H ), 7.36 ( dd,  $J = 2.3 \text{ and } 8.2 \text{ Hz}$ , 2H ), 7.40 - 7.50 ( m, 3H ), 7.57 ( d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H ), 7.61 ( dd,  $J = 1.4 \text{ and } 8.6 \text{ Hz}$ , 1H ), 7.71 ( d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H ), 7.84

(t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H), 8.07 (dd,  $J = 1.5$  and  $8.7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.92 (d,  $J = 1.3$  and  $8.3 \text{ Hz}$ , 1H), 11.9 (s, 1H).

## 実施例 82

### 2-(3-アミノ-4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸(化合物 No. 1118)の製造



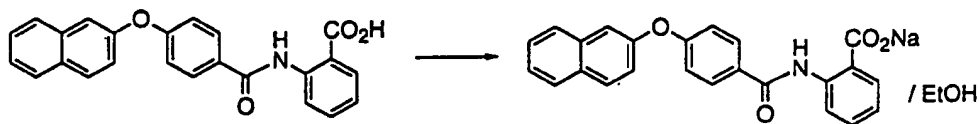
実施例 81 で得られた 2-(3-アミノ-4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸 メチル(化合物 No. 1117) 200 mg (0.48 mmol) を原料に用いて、実施例 2 と同様にして、題記化合物が 51 mg (収率 26%) 得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) :  
 5.40 (br. s, 2H), 6.96 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.10-7.30 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.63 (dt,  $J = 1.5$  and  $7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J = 9.8 \text{ Hz}$ ,

1 H), 8.05 (dd,  $J = 1.5$  and  $7.8$  Hz, 1 H), 8.73 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 12.2 (s, 1 H).

### 実施例 83

2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸(化合物 No. 1104)ナトリウム塩1エタノール和物の製造



実施例 2 で得た 2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸(化合物 No. 1104) 10.35 g (27.0 mmol) をエタノール 250 mL に加熱溶解し、この溶液に 2 規定の水酸化ナトリウム水溶液 13.77 mL (27.54 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌し、その後終夜で静置した。析出した白色固体を濾取すると、題記化合物が 10.15 g (収率 83%) 得られた。

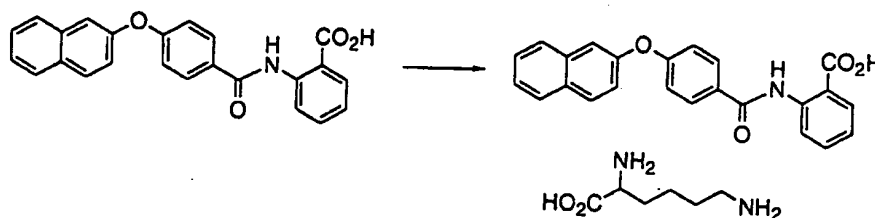
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) :

1.07 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 3.44 - 3.47 (m, 2 H), 4.30 - 4.32 (m, 1 H), 6.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.17 (d,

$J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 7.30 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.47–7.55 (m, 3H), 7.87 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 8.02 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H), 8.09 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H), 8.69 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 15.66 (b r. s, 1H).

#### 実施例 84

2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸  
酸(化合物 No. 1104) リシン塩の製造

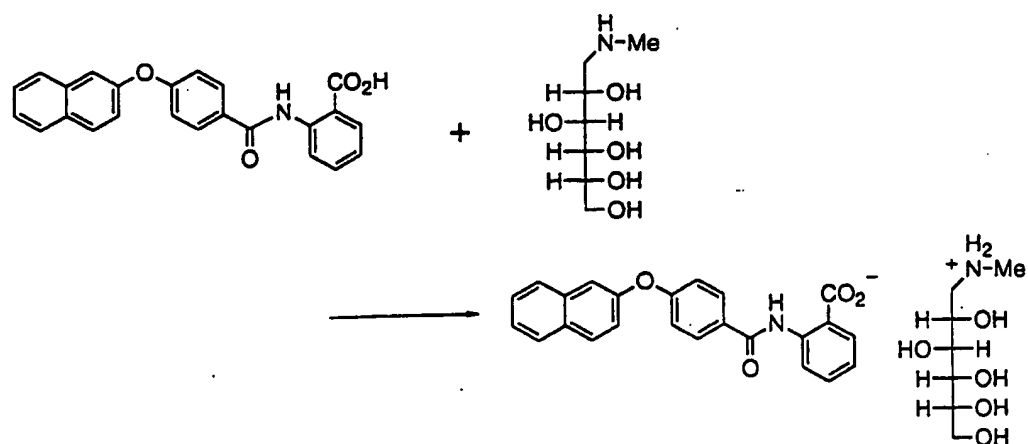


実施例 2 で得た 2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸(化合物 No. 1104) 192 mg (0.5 mmol) をエタノール(6 ml) に溶解し、この溶液にリシン(l-Lysine free base) 73 mg (0.5 mmol) のメタノール溶液(3 ml) を加え、室温で 5 分間攪拌し、その後 6 時間静置した。析出した白色固体を濾取すると、題記化合物が 247 mg (収率 93%) 得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) :  
 1.40–1.58 (m, 2H), 1.58–1.73 (m, 2H), 1.78–1.90 (m, 2H), 2.86–  
 2.97 (m, 2H), 3.50–3.60 (m, 1H),  
 7.03–7.19 (m, 3H), 7.23–7.32 (m, 1H), 7.39–7.53 (m, 4H), 7.75–  
 7.83 (m, 1H), 7.83–7.98 (m, 2H),  
 8.05–8.17 (m, 3H), 8.65–8.73 (m, 1H).

#### 実施例 85

2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸(化合物 No. 1104) N-メチル-D-グルカミン塩の製造



実施例 2 で得た 2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香

酸アミド)安息香酸(化合物 No. 1104) 383 mg  
(1.0 mmol) をエタノール(12 ml) に溶解し、この溶液に N-メチル-D-グルカミン 195 mg (1.0 mmol) の水溶液(1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をガラスフィルターでろ過して、微少の不溶物を除いた後、ろ液を濃縮した。残渣の水飴状物を水 20 mL とメタノール 1 mL の混合溶媒に溶解し、これを凍結乾燥すると、白色パウダー状の題記化合物が 542 mg (収率 94%) 得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) :  
2.49–2.51 (m, 5H), 2.89–3.07  
(m, 2H), 3.38–3.47 (m, 3H), 3.57–3.61 (m, 1H), 3.66–3.67 (m, 1H),  
3.86 (br. s, 1H), 4.40–4.44 (br. s, 1H), 4.58 (br. s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 6.98 (t,  $J=8.6$  Hz, 1H),  
7.20 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 7.22–  
7.39 (m, 2H), 7.45–7.57 (m, 3H),  
7.87–8.09 (m, 6H), 8.64 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H).

#### 実施例 86

1-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)-2-(テトラゾール-5-イル)ベンゼン(化合物 No. 1109)  
ナトリウム塩の製造



実施例 79 で得た 1 - ( 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) - 2 - ( テトラゾール - 5 - イル ) ベンゼン ( 化合物 No. 1109 ) 732 mg ( 1.80 mmol ) をエタノール 80 mL に加熱溶解し、この溶液に 2 規定の水酸化ナトリウム水溶液 0.897 mL ( 1.80 mmol ) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣の透明フィルムを蒸留水 30 mL に溶解した。この溶液をフィルター ( 0.45  $\mu$ m ) でろ過した後、ろ液を凍結乾燥すると、白色パウダー状の題記化合物が 767 mg ( 収率 99% ) 得られた。

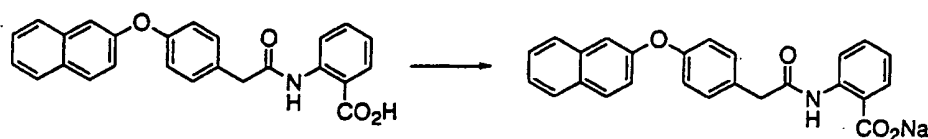
$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ( ppm ) :

7.15 ( td,  $J = 1.5$  and  $7.8$  Hz, 1H ),  
 7.25 ( dt,  $J = 2.9$  and  $8.8$  Hz, 2H ),  
 7.31 ( td,  $J = 1.5$  and  $8.8$  Hz, 1H ),  
 7.39 ( dd,  $J = 2.5$  and  $8.8$  Hz, 1H ),  
 7.47 - 7.54 ( m, 2H ), 7.60 ( d,  $J = 2.4$  Hz, 1H ), 7.90 ( d,  $J = 7.8$  Hz, 1H ),

7.90 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ , 1H), 8.25–8.30 (m, 3H), 8.79 (dd,  $J = 1.0$  and  $8.3 \text{ Hz}$ , 1H), 13.39 (br. s, 1H).

#### 実施例 87

#### 2-(4-(2-ナフチルオキシ)フェニル)酢酸アミド)安息香酸 (化合物 No. 1126) ナトリウム塩の製造



実施例 13 で得た 2-(4-(2-ナフチルオキシ)フェニル)酢酸アミド)安息香酸 (化合物 No. 1126) 9.538 g (24.00 mmol) をエタノール 100 mL に加熱溶解し、この溶液に 2 規定の水酸化ナトリウム水溶液 11.976 mL (24.00 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣の透明フィルムを蒸留水 200 mL に溶解した。この溶液をフィルター (0.45  $\mu$ m) でろ過した後、ろ液を凍結乾燥すると、白色パウダー状の題記化合物が 9.97 g (収率 99%) 得られた。

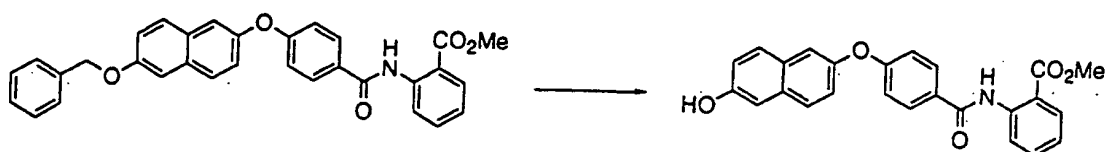


$^1\text{H}$  - NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) :

3.65 (s, 2 H), 6.95 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.25 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.33-7.36 (m, 1 H), 7.37-7.53 (m, 5 H), 7.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 8.46 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 14.80-14.91 (m, 1 H).

## 実施例 88

2 - (4 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) 安息香酸 メチル (化合物 No. 1201) の製造

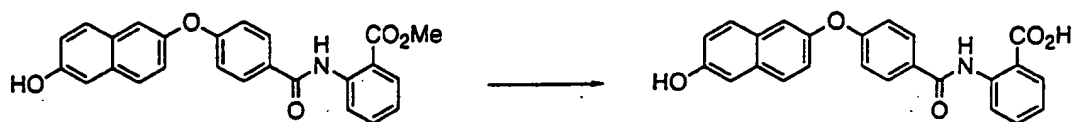


実施例 22 で得られた 2 - (4 - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) 安息香酸 メチル (化合物 No. 1205) 1.35 g (2.68 mmol) を THF 50 mL に溶解し、これに 10% Pd/C を 630 mg 加えた。系を水素雰囲気下にして、室温で 32 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮すると、2 - (4 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) 安息香酸 メチル 1.04 g (収率 94%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :  
 3.88 (s, 3H), 5.26 (br. s, 1H),  
 6.90 - 7.20 (m, 6H), 7.35 (br. s, 1H),  
 7.50 - 7.70 (m, 3H), 7.90 - 8.05 (m, 3H), 8.84 (d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 11.95 (br. s, 1H).

## 実施例 89

2 - ( 4 - ( 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) 安息香酸 ( 化合物 No. 1202 ) の製造



実施例 88 で得られた 2 - ( 4 - ( 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) 安息香酸 メチル ( 化合物 No. 1201 ) 1.04 g ( 2.52 mmol ) を原料に用いて、実施例 2 と同様にして、題記化合物が 0.78 g ( 収率 78% ) 得られた。

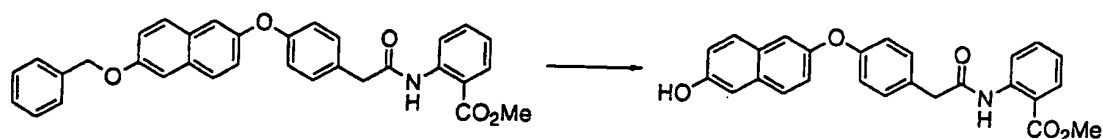
$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ( ppm ) :

7.05 - 7.20 ( m, 6H ), 7.24 ( s, 1H ),  
 7.60 ( dt,  $J = 2.0$  and  $9.0$  Hz, 1H ),  
 7.74 ( dd,  $J = 9.0$  and  $13.0$  Hz, 2H ),  
 7.95 ( d,  $J = 8.9$  Hz, 2H ), 8.03 ( dd,  
 $J = 1.7$  and  $8.0$  Hz, 1H ), 8.28 ( d,  $J =$   
 $9.0$  Hz, 1H ), 9.70 ( s, 1H ), 12.2  
 ( br. s, 1H ), 13.7 ( br. s, 1H ).

## 実施例 90

2 - ( 4 - ( 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチルオキシ ) フェニ

ル酢酸アミド)安息香酸 メチル (化合物 No. 1207) の製造



実施例 38 で得られた 2- (4- (6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ) フェニル酢酸アミド) 安息香酸 メチル (化合物 No. 1223) 50 mg (0.097 mmol) を原料に用いて、実施例 88 と同様にして、題記化合物が 22 mg (収率 53%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

3.76 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.26 (br. s, 1H), 7.02-7.15 (m, 5H), 7.22 (dd,  $J=2.3$  and  $8.9$  Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.53 (dt,  $J=1.7$  and  $8.9$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J=1.7$  and  $8.3$  Hz, 1H), 8.72 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 11.10 (br. s, 1H).

## 実施例 9 1

2 - ( 4 - ( 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチルオキシ ) フェニ  
ル酢酸アミド ) 安息香酸 ( 化合物 No. 1 2 0 8 ) の製造



実施例 9 0 で得られた 2 - ( 4 - ( 6 - ヒドロキシ - 2 -  
ナフチルオキシ ) フェニル酢酸アミド ) 安息香酸 メチル  
( 化合物 No. 1 2 0 7 ) 2 2 m g ( 0 . 0 5 m m o l ) を原  
料に用いて、実施例 2 と同様にして、題記化合物が 9 m g  
( 収率 4 2 % ) 得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  )  $\delta$  ( p p m ) :

3 . 8 3 ( s , 2 H ) , 7 . 0 7 - 7 . 2 8 ( m , 6 H ) ,  
7 . 4 1 - 7 . 4 6 ( m , 3 H ) , 7 . 6 5 ( d , J =  
7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 7 5 ( d , J = 8 . 9 H z ,  
1 H ) , 7 . 8 1 ( d , J = 8 . 9 H z , 1 H ) , 8 . 0 4  
( d d , J = 1 . 3 a n d 7 . 9 H z , 1 H ) , 8 . 5 9  
( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 9 . 7 2 ( s , 1 H ) ,  
1 1 . 2 4 ( b r . s , 1 H ) , 1 3 . 6 5 ( b r . s ,  
1 H ) .

## 実施例 9 2

ヒト in vitro IgE 抗体産生抑制作用

ザ ジャーナル オブ イミュノロジー (J. Immunol.) 146 巻、1836 頁～1842 頁、1991 年；ザ ジャーナル オブ イミュノロジー (J. Immunol.) 147 巻、8 頁～13 頁、1991 年に記載の方法に従って、以下の方法により IgE および IgG 抗体濃度を測定した。

すなわち、健常人より採取した末梢静脈血から密度勾配遠心によりリンパ球を分離した。得られたリンパ球を洗浄後、培養液 (RPMI-1640 (Gibco 社製) + 10% heat-inactivated FCS (Whittaker 社製) + 100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン + 100 U/ml ペニシリン G + 2 mM L-グルタミン) に懸濁し、被験薬として表 3-1～3-2 記載の各濃度の本発明化合物存在下、または非存在下にヒトインターロイキン 4 (IL-4、GENZYME 社製) (0.1 mg/ml)、抗 CD40 抗体 (anti CD40 Ab、BIOSOURCE 社製、クローン B-B20) (2 mg/ml)、およびヒトインターロイキン 10 (IL-10、GENZYME 社製) (0.2 mg/ml)、の共存下一週間培養した。培養液を追加して、さらに一週間培養した後、上清中の IgE および IgG 抗体の濃度をサンドイッチ ELISA 法で測定した。

なお ELISA 法は、IgE 抗体濃度については一次抗体：家兎 抗ヒト IgE ( $\epsilon$ ) 抗体 (ICN 社製)、二次抗体：ビオチン・抗ヒト IgE モノクローナル抗体 (G7-26、

PharMingen社製)を用いて、I g G抗体濃度については一次抗体：抗ヒトI g Gモノクローナル抗体(G 1 8 - 1 4 5、PharMingen社製)、二次抗体：ビオチン-ロバー抗ヒトI g G抗体(H + L) (Jackson 社製)を用い、I g E抗体濃度、I g G抗体濃度ともに、酵素はアビジン-ビオチン-HRP (Ardin - Biotin-Horse Radish Peroxidase ; ABC kit , Vector Lab. 社製)、基質はTMB (3, 3', 5, 5' - tetramethylbenzidine) Microwell Peroxidase Substrate System (Kirkegaard & Perry Laboratories Inc. 社製)を用いて、従来公知のELISA法に従って測定した。

本発明化合物非存在下での濃度を基に抑制率(%)を算出した。(参考：上嶋ら アメリカン アカデミー オブ アレルギー アンド イミュノロジー (American Academy of Allergy & Immunology) 1995年度年会、プログラム No. 818 )

結果を表3-1～3-2に示した。

表 3-1

ナフタレン誘導体の抗体産生抑制作用 (in vitro)

化合物 No.	濃度 ( $\mu$ M)	抗体産生抑制率 (%)	
		I g E	I g G
1101	3	30.3	- 2.8
1104	1	35.9	- 4.7
	3	85.6	- 6.2
	10	98.2	20.5
1105	3	42.4	- 6.4
1106	3	42.6	- 25.3
1107	3	44.9	- 17.2
1111	3	38.0	20.0
1116	3	93.0	36.9
1118	3	77.2	- 12.9
1120	3	19.9	13.6
1122	3	59.9	9.7
1123	3	21.7	- 0.8
1126	1	63.9	- 5.0
	3	93.5	35.4
	10	97.9	84.0
1148	3	25.5	10.3
3103	3	19.9	- 2.8
3102	3	41.9	3.5
4103	3	45.5	- 4.2
5104	3	51.4	1.6
7102	3	15.4	5.4
8102	3	60.0	9.7



表 3 - 2

化合物 No.	濃度 ( $\mu$ M)	抗体產生抑制率 (%)	
		I g E	I g G
1204	3	64.0	- 11.4
1202	3	76.6	- 8.7
1206	3	84.0	11.5
1224	3	78.6	83.2
1216	3	84.7	19.3
1214	3	86.1	41.6
1218	3	91.4	47.8
1210	3	92.8	59.9
1212	3	89.1	74.6
1150	3	64.4	3.3
1158	3	57.7	- 5.2
1160	3	59.7	- 1.3
1162	3	82.1	- 0.3
1208	3	86.2	- 8.4
1220	3	99.1	43.4
1222	3	98.9	36.6
1226	3	98.4	50.6
1228	3	98.9	42.4

表 3-1、3-2 の結果より、本発明化合物が I g E 抗体産生抑制作用を有することが認められた。

従って I g E 抗体産生に起因する、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、食物アレルギーなどのアレルギー疾患などに対する予防剤および／または治療剤として有用であることが示唆された。またこの作用は I g E 抗体産生抑制作用に比較して選択的に強かった。このことにより本発明の化合物は、I g G 抗体産生抑制による免疫抑制剤としての作用が少なく、アレルギー疾患により選択的な予防剤および／または治療剤として有用であることが示唆された。

### 実施例 93

#### ヒト末梢血単核球の T F 産生抑制作用

健康人より採取した末梢静脈血から比重遠心により単核球を分離した。これを MEM (Minimum essential medium, Gibco 社製) で洗浄後、培養液 (RPMI-1640 (Gibco 社製) with 25 mM HEPES buffer, 100  $\mu$ g/ml streptomycin, 100 U/ml penicillin G, 2 mM L-glutamine) に細胞密度  $1 \times 10^6$  cells/ml になるように懸濁した。この細胞浮遊液を 96 穴マイクロプレートに 0.15 ml ずつ播種し、被験薬として表 4-1 ~ 4-2 記載の各濃度の本発明化合物を含む培養液を 0.05 ml 加えた後、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 1 時間培養した。そ

の後、L P S (リポポリサッカライド, E. coli 0111 B 4, DIFCO社製)  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  を添加してさらに16時間追加培養した。上清を除去し生理食塩水で洗浄後、 $16 \text{ mM}$  O G (n-octyl- $\beta$ -D-glucopyranoside) を  $0.1 \text{ ml}$  添加し、振とうしてT Fを可溶化した。これに生理食塩水  $0.2 \text{ ml}$  を加え(最終1.5倍希釈)、凝固促進活性(T F様活性)測定用試料とした。なお被験薬は  $0.1 \text{ M}$  になるようにD M S Oに溶解した後、培養液で希釈して用いた。最終D M S O濃度は  $0.01\%$  以下とした。

96穴マイクロプレートに、ヒト血漿 ( $50 \mu\text{l}/\text{well}$ ) と、上記のように調製した凝固促進活性(T F様活性)測定用試料又は標準トロンボプラスチン(human thromboplastin, Thromborel S, Behringwerke社製)を分注 ( $50 \mu\text{l}/\text{well}$ ) し、マイクロプレートリーダー中、 $37^\circ\text{C}$  で5分間インキュベートした。その後、 $100 \mu\text{l}/\text{ml}$  のリン脂質(Platelin, Organon Teknica 社製)を含む  $25 \text{ mM}$   $\text{CaCl}_2$  ( $50 \mu\text{l}/\text{well}$ ) を加えて凝固反応を開始した。凝固反応の測定は  $540 \text{ nm}$  の吸光度を用い、7~20分間行った。凝固時間はデータ解析ソフトS O F T m a x (Molecular Devices 社製)の最大レート時間を用いた。凝固時間の対数値と標準トロンボプラスチン濃度の対数値を2次曲線で回帰することにより検量線を作成し、被験薬のT F産生抑制率(%)を算出した。(参考文献: ジャーナル オブ イミュノロジカル メソッズ (J. Immunol. Methods)、13

3 卷、2 1 頁－2 9 頁、1 9 9 0 年、プロシーディングス  
オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンス オ  
ブザ ユナイテッド ステート オブ アメリカ (Proc. Natl.  
Acad. Sci. USA ) . 8 9 卷、1 0 3 7 0 頁～1 0 3 7 4 頁、  
1 9 9 2 年)

結果を表 4－1～4－2 に示した。

表 4 - 1

ナフタレン誘導体のヒト末梢血単核球 T F 産生抑制作用

化合物 No.	濃度 ( $\mu$ M)	T F 産生抑制率 (%)
1104	1	45.3
	3	90.4
	10	100.0
3102	3	100.0
4103	1	16.5
	3	74.4
	10	100.0
7102	3	10.6
	10	81.1
5102	1	19.8
	3	74.1
	10	99.9
6102	3	75.8
	10	100.0
1148	3	92.9
1109	1	74.9
	3	99.4
	10	99.7
1111	1	- 9.0
	3	96.2
	10	100.0
1113	1	25.3
	3	83.6
	10	100.0

表 4 - 2

化合物 No.	濃度 ( $\mu$ M)	T F 産生抑制率 (%)
1116	3	96.6
1118	3	86.9
1126	3	26.5
1146	3	23.5
1202	3	33.4
1204	1	75.7
	3	100.0
	10	100.0
3103	3	77.9
3104	3	96.9

表 4 - 1 ~ 4 - 2 から、本発明化合物が T F 産生抑制作用を有することが認められた。

従って、本発明化合物は T F の産生や機能が亢進していると考えられる疾患、すなわち D I C ; 感染、遅延型免疫反応、S L E などの自己免疫疾患、種々の臓器移植拒絶反応、糸球体腎炎、ウイルス性肝炎等に伴う各種血栓症 ; 閉塞性動脈硬化症 ; 脳塞栓 ; 脳梗塞 ; 肺塞栓 ; 肺梗塞 ; 狭心症 ; 心筋梗塞 ; 再発狭窄症 ; パージャール病 ; 内膜肥厚性疾患 ; 白内障における人工水晶体埋め込み手術後の混濁などの予防剤および / または治療剤として有用であることが示唆された。

## 実施例 9 4

マウス in vivo IgE 抗体産生抑制作用

生理食塩水 0.2 mL に懸濁した TNP-KLH (トリニトロフェニルキーホールリンペットヘモシアニン, KLH とトリニトロベンゼンスルホン酸から文献 (ザ ジャーナル オブ イミュノロジー (J. Immunol. ), 97 巻、421 頁 ~ 430 頁、1966 年参照のこと) 記載の方法で調製した。 ) 0.5  $\mu$ g と水酸化アルミニウムゲル 1 mg を BDF1 マウス (8 週齢) に腹腔内注射して免疫した。免疫当日から被験薬として表 5 記載の本発明化合物を 1 日 2 回 10 日間皮下投与した (100 mg/kg/day, 0.5% Tween 80 in Saline 溶液、N = 10)。コントロール群には 0.5% Tween 80 in Saline 溶液を同スケジュールで投与した (N = 10)。その 10 日後に心臓採血し、血清中の抗 TNP IgE、IgG<sub>1</sub>、および IgM 抗体の濃度を ELISA 法 (参考文献: イミュノロジー レターズ (Immunol. Lett.), 23 巻、251 頁 ~ 256 頁、1990 年; ヨーロピアン ジャーナル オブ イミュノロジー (Eur. J. Immunol.), 20 巻、2499 頁 ~ 2503 頁、1990 年) で測定した。コントロール群のそれぞれの濃度をもとに抗体産生抑制率 (%) を算出した。

結果を表 5 に示した。

表5 ナフタレン誘導体の抗体産生抑制作用 (in vivo)

化合物 No.	抗体産生抑制率 (%)		
	I g E	I g G <sub>1</sub>	I g M
1104	60.4	24.4	56.1
1126	78.9	46.8	70.2

表5の結果より、本発明化合物の抗体産生抑制作用が *in vivo* で認められ、その強度は  $I g E > I g M > I g G_1$  であることが判明した。

従って、本発明化合物は *I g E* 抗体産生に起因する、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、食物アレルギー、蕁麻疹、潰瘍性胃腸炎、好酸球性胃腸炎などのアレルギー疾患などに対する予防剤および／または治療剤として有用であることが示唆された。

#### 実施例95

##### ラットマスト細胞ヒスタミン遊離抑制作用

7週齢SD系ラット5匹に抗 DNP-*Ascaris* (Didets社製) 抗血清 (ザ ジャーナル オブ イミュノロジー (J. Immunol.))、106巻、1002頁、1971年を参考に調



製) を 1 mL / ラット腹腔内投与した。48 時間後、脱血致死させ、HBSS (Hanks Blanced Salt Solution) 20 mL / ラットを腹腔内に注入した。約 90 秒マッサージした後、注入した HBSS 洗浄液を回収し、この洗浄液から腹腔滲出細胞を採取した。得られた腹腔滲出細胞は 0.1% BSA / Tyrode-HEPES で 1 回洗浄し、次いで最終密度  $5 \times 10^6$  / mL となるように 0.1% BSA / Tyrode-HEPES に再懸濁した。この細胞懸濁液と被験薬として表 6 記載の本発明化合物の共存下あるいは非共存下、37 °C で 10 分間インキュベートした。次いで、これにヒスタミン遊離剤 (DNP-Ascaris (DNP-As) (Didets 社製) : 20  $\mu$ g / mL + phosphatidylserine (PS) : 25  $\mu$ g / mL またはカルシウムイオノフォア A23187 : 0.2  $\mu$ g / mL) を添加して、37 °C で 20 分間反応させ、しかる後、細胞を遠沈し上清を得た。得られた上清のヒスタミン遊離量を蛍光法 (参考文献: ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド イクスペリメンタル テラピュティクス (J. Pharmacol. Exp. Ther.)、127 巻、182 頁、1959 年) にて定量した。本発明化合物の非存在下でのヒスタミン遊離量をもとにヒスタミン遊離抑制率 (%) を算出した。

結果を表 6 に示した。

表 6

ナフタレン誘導体のラットマスト細胞  
ヒスタミン遊離抑制作用

ヒスタミン遊離剤	化合物No.	濃度 ( $\mu$ M)	ヒスタミン遊離抑制率 (%)
DNP-As + PS	1104	10	42.7
		100	84.2
	1126	10	25.4
		100	90.2
A23187	1104	10	75.4
		100	78.0
	1126	10	54.2
		100	79.8

表 6 の結果より、本発明化合物はラットマスト細胞からのヒスタミン遊離抑制作用を有することが認められた。

従って、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、食物アレルギー、蕁麻疹、潰瘍性胃腸炎、好酸球性胃腸炎などのアレルギー疾患などに対する予防剤および／または治療剤として有用であることが示唆された。

## 実施例 9 6

ヒト好塩基球ヒスタミン遊離抑制作用

ヘパリン加ヒト末梢血に1/10容の6% Dextran 500/salineを加えて室温で1時間放置し、白血球を含む血漿層を得た。白血球を遠心により採取し、PIPE-A (119 mM NaCl、5 mM KCl、25 mM PIPES、40 mM NaOH、5.6 mM グルコース、0.03% ヒト血清アルブミン) で洗浄後、37℃に加温したPIPE-ACM (PIPE A、1 mM  $\text{CaCl}_2$ 、0.4 mM  $\text{MgCl}_2$ ) に最終密度  $4 \times 10^6$  /mL となるように懸濁した。この細胞懸濁液に被験薬として表7記載の本発明化合物を添加 (0.1 M DMSO溶液を被験薬の最終濃度が10  $\mu$ Mとなるように PIPES-ACMに希釈して添加) あるいは非添加し、添加から30秒後にカルシウムイオノフォア A23187 (0.2  $\mu$ g/mL) を添加した。37℃で45分間反応させた後、遠沈により上清を得た。得られた上清のヒスタミン遊離量を蛍光法にて定量した。本発明化合物非添加でのヒスタミン遊離量をもとにヒスタミン遊離抑制率 (%) を算出した (参考文献: アレルギー、37巻、313頁~321頁、1988年)。

結果を表7.に示した。

表 7

ナフタレン誘導体のヒト好塩基球  
ヒスタミン遊離抑制作用

化合物 No.	ヒスタミン遊離抑制率 (%)
1104	20.4
1126	55.8

上記、表 7 の結果より、本発明の化合物について、ヒト好塩基球からのヒスタミン遊離抑制作用が認められた。従って蕁麻疹、潰瘍性胃腸炎、好酸球性胃腸炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、食物アレルギーなどのアレルギー疾患などに対する予防剤および／または治療剤として有用であることが示唆された。

#### 実施例 97

##### ロイコトリエン B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) 産生抑制作用

10% FCS を含む DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) 培地で培養したラット好塩基球株化細胞 RBL-1 (大日本製薬 (株) 製) を  $2 \times 10^6$  /mL となるように 90 mM NaCl、3.7 mM KCl、0.9 mM CaCl<sub>2</sub>、5.6 mM グルコース、および被験薬として表 8 記載の本発明の化合物を含む 10 mM HEPES-NaOH、pH 7.4 の緩衝溶液中に懸濁した。37℃で5分

間放置後、最終濃度が $5\mu\text{M}$ となるようにカルシウムイオノフォアA23187を添加した。さらに $37^{\circ}\text{C}$ で10分間反応後上清を採取し、上清中のロイコトリエン $\text{B}_4$  ( $\text{LTB}_4$ )量をELISA法 (Cayman Chemical 社製 Catalog No. 520111; 参考文献: ザ ジャーナル オブ イミュノロジー (J. Immunol.) 119巻、618頁～622頁、1977年) にて定量した。本発明化合物非添加での $\text{LTB}_4$ 量をもとに $\text{IC}_{50}$ 値を算出した。

結果を表8に示した。

表 8

ナフタレン誘導体のロイコトリエン $\text{B}_4$  ( $\text{LTB}_4$ )  
産生抑制作用

化合物 No.	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
1104	0.21
1126	0.60

上記の表8の結果より、本発明の化合物については $\text{LTB}_4$ 産生抑制作用を有することが認められた。従って蕁麻疹、潰瘍性胃腸炎、好酸球性胃腸炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、食物アレルギーなどのアレルギー疾患などに対する予防剤および／または治療剤として有用であることが示唆された。

更に、これら実施例 9 2、9 4、9 5～9 7 から、本発明化合物は、I g E 抗体産生抑制作用を有し、あるいは I g E 抗体産生抑制作用とともにヒスタミン遊離抑制作用、L T B<sub>4</sub> 産生抑制作用を有しており、その結果、I g E 抗体産生抑制作用を特徴とするアレルギー疾患の予防剤および／または治療剤として、あるいは I g E 抗体産生抑制作用とともに、例えばヒスタミン遊離抑制作用および／または L T B<sub>4</sub> 産生抑制作用等の、ケミカルメディエーターの遊離乃至産生抑制作用を特徴とするアレルギー疾患の予防剤および／または治療剤として有用であることが示唆された。

#### 実施例 9 8

##### 錠剤の製造

1 錠が次の組成からなる錠剤を製造した。

化合物 No. 1 1 0 4	5 0 mg
乳糖	2 3 0 mg
ジャがいもデンプン	8 0 mg
ポリビニルピロリドン	1 1 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

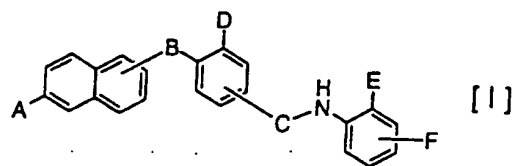
本発明化合物（化合物 No. 1 1 0 4）、乳糖およびジャガイモデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの 2 0 %エタノール溶液で均等に湿潤させ、2 0 mm メッシュのふるいを通し、4 5℃で乾燥させ、かつ再び 1 5 mm メッシュを通した。こうして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和して錠剤に圧縮した。

### 産業上の利用の可能性

本発明により、例えば I g E 抗体産生抑制作用、T F 産生抑制作用等を有するナフタレン誘導体が提供される。なかでも I g E 抗体産生抑制作用は強力かつ I g E 抗体に選択的で毒性も低い。従って本発明化合物は I g E 抗体に起因するある種の気管支喘息、結膜炎、鼻炎、皮膚炎、過敏症等のアレルギー性疾患や T F の産生又は機能が亢進することに起因する疾患の予防、発症阻止、症状の悪化防止、症状の改善ならびに治療を含むこれらの処置に有用である。

## 請求の範囲

## 1. 式 [I]、



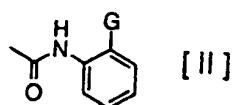
(上記式において、

A は、水素原子、水酸基、そのアルキル部分が  $C_6 \sim C_{10}$  のアリールオキシ基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_{12}$  の鎖状若しくは環状の飽和若しくは不飽和炭化水素基とオキシ基からなるアルコキシ基、または  $C_7 \sim C_{11}$  のアラルキルオキシ基であり、

B は O、S、 $CH_2$ 、 $O-CH_2$ 、 $S-CH_2$ 、CO、または  $CHOR^1$  であり、

C は CO、 $CR^2R^3CO$ 、 $CH_2CH_2CO$ 、または  $CH=CHCO$  であり、

D は水素原子、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CO_2R^4$ 、または式 [II]、





(式中、Gは水素原子、OH、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、CN、またはテトラゾール-5-イル基である。)で示される基であり、

Eは水素原子、OH、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、CN、またはテトラゾール-5-イル基であり、

Fは水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ の低級アルキル基、ニトロ基、またはハロゲン原子であり、

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ はそれぞれ独立に水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ の低級アルキル基である。)で示されるナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

2. Eが $\text{CO}_2\text{R}^5$  ( $\text{R}^5$ は水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ の低級アルキル基である。)またはテトラゾール-5-イル基である請求の範囲1記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

3. Dが水素原子、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、または式[II]で示される(ここでGは水素原子または $\text{CO}_2\text{R}^6$ であり、 $\text{R}^6$ は水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ の低級アルキル基である。)である請求の範囲1記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

4. Dが水素原子、または $\text{NO}_2$ であり、Eが $\text{CO}_2\text{R}^5$ であり、 $\text{R}^5$ は水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ の低級アルキル基である請求の範囲1記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

5. Fが水素原子、メチル基、エチル基、ニトロ基、フッ素原子、または塩素原子である請求の範囲1記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。
6.  $R^1 \sim R^6$  がそれぞれ独立に水素原子またはメチル基である請求の範囲1記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。
7. BがO、S、 $CH_2$ 、 $O-CH_2$ 、 $S-CH_2$  または  $CHOR^1$  ( $R^1$  は水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基である。) であり、CがCO、 $CR^2R^3CO$ 、または  $CH=CHCO$  (ここで、 $R^2$ 、 $R^3$  はそれぞれ独立に水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基である。) である請求の範囲1～6のいずれか1項に記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。
8. BがO、S、 $CH_2$ 、または  $CHOR^1$  ( $R^1$  は水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基である。) であり、CがCOまたは  $CR^2R^3CO$  (ここで、 $R^2$ 、 $R^3$  はそれぞれ独立に水素原子または  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基である。) である請求の範囲1～6のいずれか1項に記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。
9. BがOであり、CがCOまたは  $CR^2R^3CO$  (ここで、 $R^2$ 、 $R^3$  はそれぞれ独立に水素原子または  $C_1 \sim C_4$

の低級アルキル基である。)である請求の範囲1～6のいずれか1項に記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

10. BがO、S、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、または $\text{S}-\text{CH}_2$ であり、CがCO、または $\text{CH}=\text{CHCO}$ である請求の範囲1～6いずれか1項に記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

11. BがO、S、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、または $\text{S}-\text{CH}_2$ であり、CがCOである請求の範囲1～6のいずれか1項に記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

12. BがOであり、Cが $\text{CH}=\text{CHCO}$ である請求の範囲1～6のいずれか1項に記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

13. Aが水素原子；水酸基；フェニルオキシ基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ の鎖状若しくは環状の飽和炭化水素基または $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ の鎖状不飽和炭化水素基とオキシ基とからなるアルコキシ基；またはベンジルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基若しくはナフチルメチルオキシ基である請求の範囲1～12のいずれか1項に記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

14. ナフタレン環に対するBの置換がナフタレン環の2

位である請求の範囲 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

1 5. B、C、および D の置換したベンゼン環に対する B と C の相対置換位置がパラ位である請求の範囲 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物。

1 6. 請求の範囲 1 に記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

1 7. I g E 抗体産生抑制作用を特徴とするアレルギー疾患の治療剤としての請求の範囲 1 6 に記載の医薬組成物。

1 8. アレルギー疾患が、気管支喘息；アレルギー性鼻炎；アレルギー性結膜炎；アトピー性皮膚炎；アナフィラキシーショック；ダニアレルギー；花粉症；食物アレルギーである請求の範囲 1 7 に記載の医薬組成物。

1 9. T F の産生または機能が亢進することに起因する疾患の治療剤としての請求の範囲 1 6 に記載の医薬組成物。

2 0. 疾患が、D I C ；血栓症；閉塞性動脈硬化症；脳塞栓；脳梗塞；肺塞栓；肺梗塞；狭心症；心筋梗塞；再発狭窄症；バージャー病；内膜肥厚性疾患；白内障における人工水晶体埋め込み手術後の混濁である請求の範囲 1 9 に記載の医薬組成物。

2 1. 請求の範囲 1 に記載のナフタレン誘導体、その医薬上

許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有してなる I g E 抗体産生抑制作用を特徴とするアレルギー疾患の予防剤および／または治療剤。

22. I g E 抗体産生抑制作用が I g G 抗体産生抑制作用に対してよりも選択的である請求の範囲 21 記載のアレルギー疾患の予防剤および／または治療剤。

23. 請求の範囲 1 記載のナフタレン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有してなる T F の産生または機能が亢進することに起因する疾患の予防剤および／または治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01035

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07C233/55, 233/87, 235/38, 235/56, 317/44, 323/62,  
C07D257/04, A61K31/165, 31/19, 31/245

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07C233/55, 233/87, 235/38, 235/56, 317/44, 323/62,  
C07D257/04, A61K31/165, 31/19, 31/245

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 60-116657, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), June 24, 1985 (24. 06. 85) (Family: none)	1 - 23
A	JP, 63-270634, A (Teijin Ltd.), November 8, 1988 (08. 11. 88) & EP, 273678, A & US, 4990650, A	1 - 23
A	JP, 3-258749, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), November 19, 1991 (19. 11. 91) (Family: none)	1 - 23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
August 28, 1995 (28. 08. 95)

Date of mailing of the international search report  
September 12, 1995 (12. 09. 95)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C233/55, 233/87, 235/38, 235/56, 317/44,  
323/62, C07D257/04, A61K31/165, 31/19, 31/245

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07C233/55, 233/87, 235/38, 235/56, 317/44,  
323/62, C07D257/04, A61K31/165, 31/19, 31/245

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 60-116657, A (小野薬品工業株式会社), 24. 6月. 1985 (24. 06. 85) (ファミリーなし)	1-23
A	JP, 63-270634, A (帝人株式会社), 8. 11月. 1988 (08. 11. 88) & EP, 273678, A&US, 4990650, A	1-23
A	JP, 3-258749, A (小野薬品工業株式会社), 19. 11月. 1991 (19. 11. 91) (ファミリーなし)	1-23

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 08. 95

国際調査報告の発送日

12.09.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐藤

修

印

4 H 7 1 0 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3445

THIS PAGE BLANK (USPTO)